

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Abou Bekr Belkaïd - Tlemcen

Faculté de Médecine Dr. B. BENZERDJEB

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Oedème maculaire chez le diabétique

Présenté par :

- Belguebli Djamel
- Bellahcene Nabil

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID
TLEMCEN

رئيس اللجنة البيداغوجية
التخصص الداخلي CPSI

2016/2017

Introduction

L'œdème maculaire diabétique est la principale cause de malvoyance chez les patients diabétiques . pendant longtemps , le seul traitement de l'OMD , l'équilibration des facteurs systémique , était la photocoagulation au laser chez un patient présentant un œdème maculaire diabétique que l'on surveille ou que l'on traite, l'évaluation de la rétinopathie diabétique qui l'accompagne, ou rétinopathie diabétique "périphérique",

peut parfois être oubliée au second plan. Cependant, elle garde toute son importance, d'une part parce que la rétinopathie diabétique périphérique associée est le plus souvent assez évoluée encas d'œdème maculaire diabétique, et peut également avoir des conséquences graves sur la vision, d'autre part parce qu'il existe des liens étroits entre la rétinopathie diabétique périphérique et l'œdème maculaire. En effet, le traitement de la rétinopathie diabétique peut exacerber l'œdème maculaire ou au contraire le guérir : il existe des effets négatifs ou positifs des traitements de la rétinopathie diabétique sur l'œdème , selon les circonstances. Ainsi, la prise en charge de l'œdème maculaire ne devient optimale que si elle est coordonnée à celle de la rétinopathie périphérique

1/Rappel anatomique :

La rétine forme la tunique la plus interne du globe oculaire. Elle tapisse la choroïde et recouvre toute la surface interne du globe depuis la papille jusqu'à l'ora serrata. Elle est transparente et l'influx lumineux traverse les trois couches de cellules nerveuses pour générer une impulsion électrique dans les photorécepteurs. Le signal électrique se transmet des photorécepteurs aux cellules bipolaires puis aux cellules ganglionnaires et au cerveau.

A- Macroscopie de la rétine :

Elle s'étend de la papille à l'ora serrata et adhère fortement à ces deux zones. La rétine est une fine membrane en relation sur son versant externe avec la choroïde par l'intermédiaire de l'épithélium pigmentaire (EP) et sur son versant interne avec le vitre par l'intermédiaire de la membrane limitante interne de la rétine (Fig. 1-1).

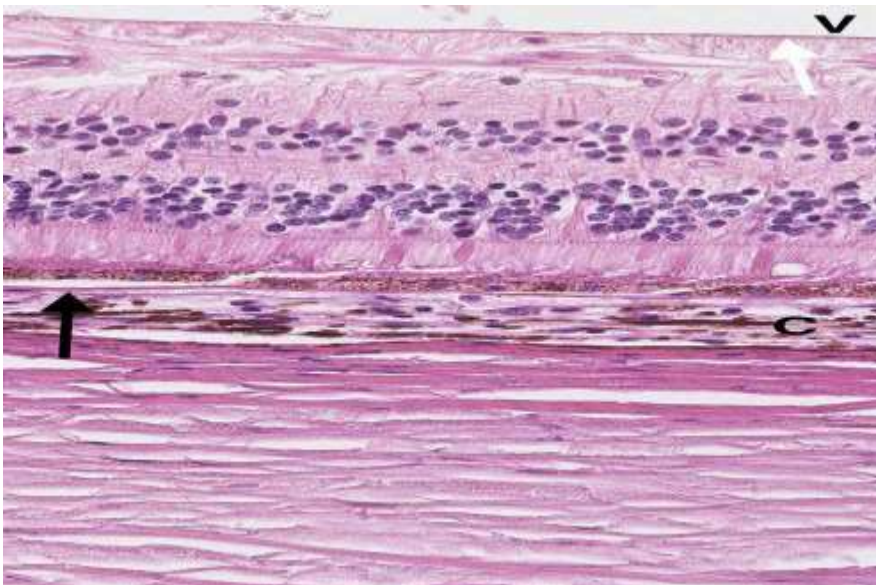
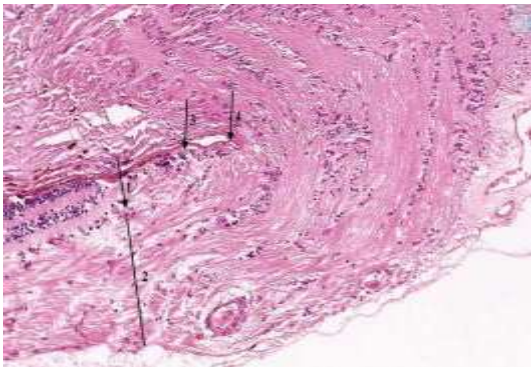


Fig (1-1) La rétine repose sur la choroïde (C), dont elle est séparée

par la membrane de Bruch (flèche noire). Elle est bordée à sa partie interne par la membrane limitante interne (flèche blanche) la séparant du vitré (V).

A l'extrême périphérie, l'ora serrata est une zone de transition entre la rétine et les corps ciliaires. A la base de la vitre, près de l'ora serrata, rétine et vitre contractent d'importantes adhérences. En postérieur (fig. 1-2)



Fig(1-2)Papille.

Toutes les couches de la rétine s'interrompent (1). La couche des fibres nerveuses

(2) traverse la lame criblée puis forme le nerf optique. L'épithélium pigmentaire (3) se termine juste avant la membrane de Bruch (4).

Toutes les couches rétinienne s'interrompent à l'exception de la couche des fibres nerveuses pour former la tête du nerf optique. L'épithélium pigmentaire se termine juste avant la membrane de Bruch

La rétine peut être subdivisée en deux grandes parties : la rétine centrale et la rétine périphérique.

1/ Rétine centrale :

La partie centrale mesure 5 à 6 mm et renferme la macula, la fovea et la foveola. (Voir fig. 1-3)



Fig(1-3) Coupe histologique centrée sur la macula. La dépression centrale constitue la fovéa.

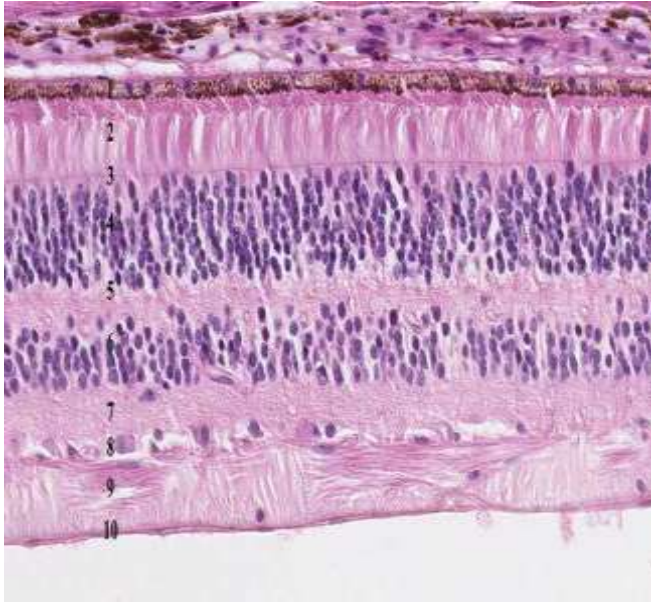
2/ Rétine périphérique :

La partie périphérique est classiquement divisée en quatre zones :

- 1 /-la périphérie proche, au contact du pôle postérieur, qui s'étend sur 1,5 mm ;
- 2/-la périphérie moyenne qui mesure 3 mm ;
- 3/-la périphérie éloignée qui s'étend sur 9 à 10 mm du côté temporal et 16 mm du côté nasal ;
- 4/-l'ora serrata ou extrême périphérie qui mesure 2,1 mm en temporal et 0,8 mm en nasal.

B-Microscopie de la rétine :

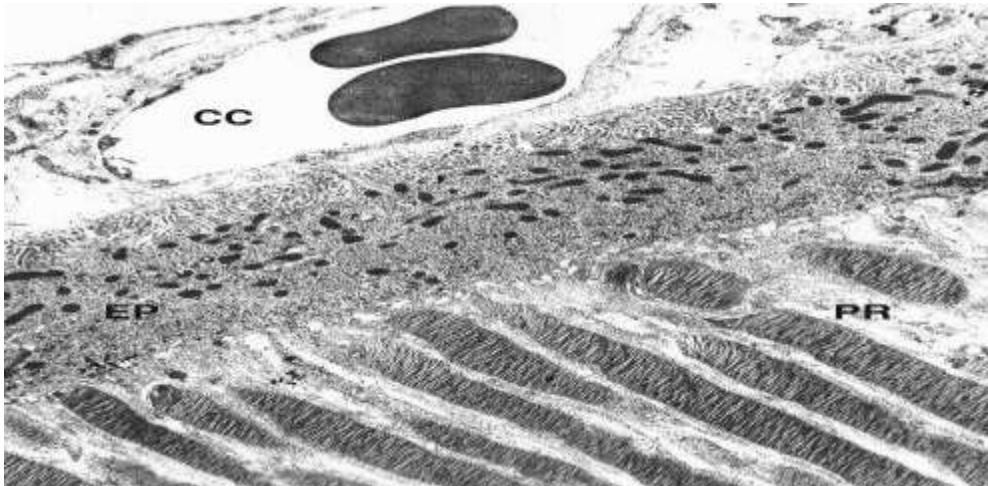
L'anatomie microscopique permet de décrire dix couches rétiniennes (fig.1-4)



Fig(1-4) Coupe de la rétine, qui est constituée de dix couches.

1 : épithélium pigmentaire ; 2 : photorécepteurs ; 3 : membrane limitante externe ; 4 : couche nucléaire externe ; 5 : couche plexiforme externe ; 6 : couche nucléaire interne ; 7 : couche plexiforme interne ; 8 : couche des cellules ganglionnaires ; 9 : couche des fibres ; 10 : membrane limitante interne

1/Épithélium pigmentaire de la rétine (fig. 1-5)



Fig(1-5)Aspect de l'épithélium pigmentaire (EP) en microscopie électronique.

2/Neurorétine

La neurorétine est organisée en neuf couches.

3/Photorécepteurs

Deux types de photorécepteurs sont distingués : les bâtonnets et les cônes. Les photorécepteurs sont formés de deux segments, un article externe et un article interne. (fig. 1-6).

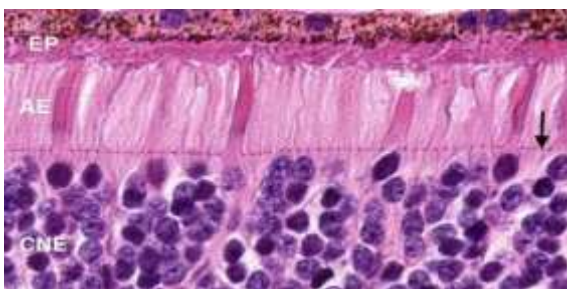


Fig1-6) Coupe de la rétine centrée sur les photorécepteurs

4/Membrane limitante externe

On identifie à la base du segment externe des photorécepteurs une fine membrane qui correspond en microscopie électronique à des desmosomes entre les articles internes des photorécepteurs et les cellules de Muller qui sont des cellules de soutien. La membrane limitante externe limite l'espace sous-rétinien et constitue une barrière à la diffusion des grosses molécules (barrière hémato-rétinienne).

5/Couche nucléaire externe (couche granuleuse externe)

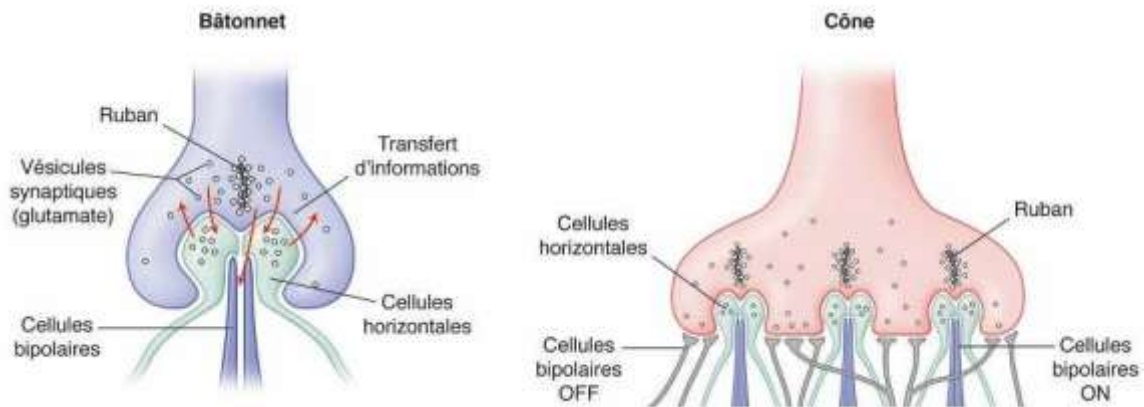
Elle contient les corps cellulaires des photorécepteurs avec leur cytoplasme et leur noyau.

6/Couche plexiforme externe

La couche plexiforme externe (CPE) correspond à la première synapse, zone de transmission entre les photorécepteurs et le premier neurone. Elle se présente comme un réseau dense d'expansions cellulaires des cellules bipolaires.

7/Couche nucléaire interne (couche granuleuse interne)

Les corps cellulaires de cinq cellules différentes sont situés dans cette zone : cellules bipolaires, cellules horizontales, cellules amarines, cellules interplexiformes et cellules de Muller. Ces cellules peuvent être identifiées en immunohistochimie avec des marqueurs spécifiques.



Fig(1-7) **Connexions synaptiques des cônes et des bâtonnets avec les cellules bipolaires et horizontales.**

8/Couche plexiforme interne

Cette couche correspond à la zone de jonction entre les deux premiers neurones. Elle est formée par les nombreuses expansions des cellules de la couche nucléaire interne et des cellules ganglionnaires auxquelles se mêlent les expansions des cellules de soutien (astrocytes et cellules de Muller). Cette couche est le site des synapses entre les cellules bipolaires, les cellules amacrines et les cellules ganglionnaires.

9/Couche des cellules ganglionnaires

Cette couche contient les corps cellulaires des cellules ganglionnaires qui correspondent aux deuxièmes neurones.

10/Couche des fibres nerveuses

Cette couche contient les axones non myélinisés des cellules ganglionnaires qui se prolongent pour former le nerf optique. Les axones sont entourés par les cellules de Muller et les cellules gliales.

C-Vascularisation rétinienne :

Il existe un double système vasculaire dans la rétine : un système extra rétinien et un système intra rétinien

1/ Système extra rétinien :

La choriocapillaire vascularisée les couches externes et notamment les photorecepteurs. Ce réseau capillaire joue un rôle fondamental dans la vascularisation foveolaire.

2/ Système intra rétinien :

Les branches de l'artère centrale de la rétine prennent en charge l'apport artériel aux couches internes de la rétine.

La couche nucléaire interne de la rétine et des cellules ganglionnaires est irriguée par un réseau capillaire constitué de capillaires étanches (jonctions serrées entre les cellules endothéliales réalisant la barrière hémato-rétinienne interne).

2/Macula :



Fig(1-3) Coupe histologique centrée sur la macula. La dépression centrale constitue la fovéa.

La macula est une zone elliptique de 1,5 mm de large pour 1 mm de hauteur ; diamètre de 350 μm . Elle est située quasiment au centre de la rétine, en temporal par rapport au nerf optique. Elle est centrée par la fovea. La foveola, dépression centrale de la fovea, est située à deux diamètres papillaires en dehors du bord temporal de la papille.

Le clivus borde latéralement la dépression foveolaire. L'aspect légèrement jaunâtre de la foveola est dû à la présence d'un pigment xanthophylle.

Les capillaires rétiniens s'arrêtent à 200 μm du centre de la foveola, limitant ainsi une aire avasculaire centrale de 400 μm de diamètre. Elle présente des limites histologiquement bien définies qui sont représentées par :

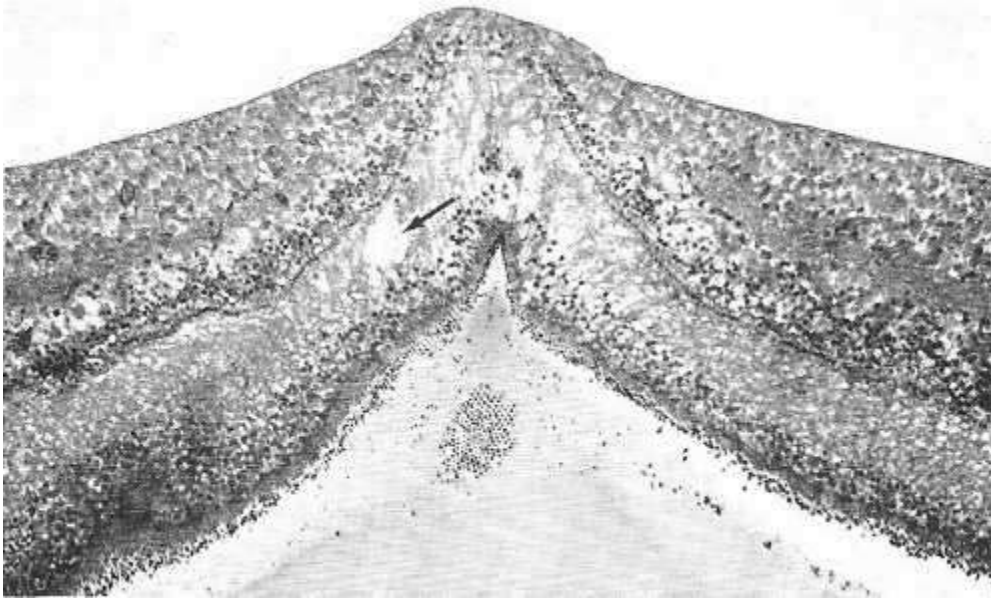
- des photorécepteurs uniquement de type cône ;
- l'épaisseur diminuée des couches nucléaires ;
- l'orientation des fibres dans la couche plexiforme externe : les axones des cônes et des bâtonnets sont orientés radialement à partir de la fovea et constituent les fibres de Henlé ;
- la limite périphérique de la macula correspondant à la zone où les cellules ganglionnaires sont réparties sur une seule couche.

La zone maculaire se divise en fovea, parafovea et perifovea.

La fovea est une dépression de la rétine et comprend la foveola au centre et le clivus qui borde latéralement la dépression foveolaire.

Sur le plan histologique, les photorécepteurs sont tous des cônes.

3/Oedème maculaire :



Coupe passant par le centre de la fovéa. L'oedème est présent dans toutes les couches de la rétine, mais prédomine dans la couche des fibres de Henlé, où un petit kyste s'est développé

-L'œdème maculaire est défini par l'accumulation de liquide dans la rétine maculaire. L'œdème maculaire cystoïde (OMC) correspond à la formation de cavités (logettes) essentiellement au sein de la couche rétinienne plexiforme externe (couche des fibres de Henlé) et de la couche rétinienne nucléaire interne.

- L'œdème maculaire prend une disposition en rayon de roue, a centre maculaire et a périphérie externe. A l'examen histologique, il se présente sous forme de vastes espaces a contours ronds ou ovalaires, remplis d'une substance optiquement vide ou comportant un matériel finement granuleux éosinophile.

Physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique :

- _ La pathogénie de l'OMD est complexe et fait intervenir de nombreux mécanismes intriqués.
- _ La rupture de la barrière hémato- rétinienne (BHR) interne est le principal mécanisme à l'origine de l'OMD. Elle est due à la fois à une altération des systèmes de jonction situés entre les cellules endothéliales rétiniennes, sous l'effet du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et de diverses cytokines inflammatoires, et à une augmentation du transport transcellulaire à travers les cellules endothéliales rétiniennes sous l'effet du VEGF.
- _ Il existe également une altération des mécanismes de déshydratation de la rétine par les cellules gliales de Muller et par l'épithélium pigmentaire.
- _ L'intégrité anatomique et fonctionnelle du complexe neurovasculaire est indispensable au bon fonctionnement de la BHR interne ; l'atteinte neuronale (apoptose des cellules ganglionnaires) et l'activation précoce des cellules gliales observées au cours du diabète affectent le bon fonctionnement de la BHR interne.
- _ Conformément à la loi de Starling, tout facteur systémique induisant une augmentation de la pression hydrostatique ou une diminution de la pression oncotique est susceptible d'aggraver l'OMD.
- _ Les anomalies du vitré observées au cours du diabète peuvent aggraver l'OMD.
- _ L'hyperglycémie chronique est un facteur à l'origine de l'OMD. En situation d'hyperglycémie chronique, quatre voies biochimiques principales sont activées :
 - la cascade des polyols ;

- la voie des produits avancés de la glycation ;
- la voie de la protéine kinase C ;
- la voie des hexosamines.

Ces voies augmentent le stress oxydatif, l'inflammation, l'hypoxie et la dysfonction vasculaire. Il en résulte l'activation de différents facteurs de croissance et cytokines.

A cause de sa complexité et du manque de modèle animal adéquat, la physiopathologie du développement et des complications de l'OMD est incomplètement élucidée.

A-Dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienn interne :

La BHR interne contrôle les échanges de métabolites et de déchets entre la lumière des capillaires et des vaisseaux rétiens, et la neurorétine. Elle est principalement constituée par les systèmes de jonction serrée entre les cellules endothéliales adjacentes. Ces jonctions sont composées d'un agrégat complexe de protéines, à la fois transmembranaires et intracellulaires : occludine, protéines *zonula occludens* (ZO), cadherine, etc. L'altération de la BHR interne survient précocement au cours du diabète, avant même l'apparition de signes cliniques de rétinopathie diabétique (RD). Elle est caractérisée par une perte de péricytes, un épaississement de la membrane basale des capillaires rétiens et une diminution du nombre des cellules endothéliales.

Ces lésions tissulaires sont la conséquence des différentes modifications biochimiques induites par l'hyperglycémie chronique. Il en résulte une hyperperméabilité diffuse qui contribue à l'aggravation de la RD.

Les mécanismes responsables de cette hyperperméabilité sont multiples.

1/ Augmentation du flux para cellulaire :

- Au cours du diabète, le passage de flux des capillaires rétiniens vers le tissu rétinien se fait principalement par passage para cellulaire à travers les systèmes de jonction altérés. En effet, au cours du diabète expérimental, une désorganisation des complexes protéiques a été observée au niveau des systèmes de jonction des cellules endothéliales rétiniennes avec une diminution du taux d'occludines et de cadherines, entraînant une augmentation de la perméabilité rétinienne.

Cette hyperperméabilité rétinienne résulte, en grande partie, de l'action du VEGF sur les protéines des jonctions serrées des cellules endothéliales rétiniennes.

-Elle résulte de l'ischémie tissulaire locale, secondaire aux occlusions micro-vasculaires, mais aussi de l'effet d'un grand nombre de médiateurs inflammatoires.

-Toutefois, d'autres facteurs sont impliqués dans la rupture de la BHR interne, tels que les cytokines inflammatoires.

-L'hypoxie joue également un rôle dans la rupture de la BHR par l'intermédiaire de l'*hypoxia-induciblefactor 1* (HIF-1).

2/ Augmentation du flux transcellulaire sous l'effet du VEGF :

-L'augmentation de la perméabilité rétinienne résulterait également de l'augmentation du transport transcellulaire à

travers la cellule endothéliale, par transcytose de vésicules de caveoline, sous l'effet du VEGF. Celle-ci permet de transporter des protéines de grande taille, avec un haut pouvoir osmotique, du pôle apical de la cellule vers son pôle basal.

3/ Altération du complexe neurovasculaire :

-De récents travaux suggèrent qu'une altération du complexe neurovasculaire de la rétine interviendrait précocement dans la pathogénie de l'OM.

Le complexe neurovasculaire est constitué des neurones, des cellules gliales – incluant astrocytes, cellules gliales de Muller (CGM) et microglie –, des cellules endothéliales et des pericytes.

-L'intégrité anatomique et fonctionnelle de ce complexe est donc indispensable au bon fonctionnement de cette barrière.

Or, si la RD a été longtemps considérée comme une pathologie primitivement micro vasculaire, il est maintenant admis qu'il existe une atteinte neuronale (apoptose des cellules ganglionnaires) et une activation précoce des cellules gliales de la rétine, notamment des cellules de Muller, qui affectent le bon fonctionnement de la BHR interne au cours de la RD.

B-Altération des mécanismes de réabsorption :

-Dans les conditions normales, l'eau qui s'accumule dans le tissu rétinien est éliminée en permanence par l'épithélium pigmentaire (EP) qui déshydrate l'espace sous-rétinien et par les CGM qui déshydratent

la rétine interne.

-Le développement d'un OM résulte d'un déséquilibre entre le flux de liquide entrant dans le parenchyme rétinien à travers les parois des vaisseaux devenus perméables, et l'insuffisance de résorption par l'EP et les CGM.

-En effet, les mécanismes de résorption semblent être altérés au cours du diabète. Il existerait une délocalisation des canaux aqueux et potassiques des CGM, ne permettant plus l'élimination d'eau et de potassium intracellulaire vers les vaisseaux rétiniens et le vitre, et entraînant leur ballonnisation.

-Il existerait également une altération de la BHR externe au cours du diabète. L'élimination des liquides par l'EP fait intervenir des aquaporines et des pompes Na^+/K^+ ; or, une modification de l'expression de ces deux éléments a été décrite au cours du diabète.

- Il existerait également une diminution de l'occludine dans les cellules de l'EPR et dans la membrane limitante externe (MLE)

C-Aggravation par les facteurs systémiques ;

-Lors de l'ouverture de la BHR, les lois de Starling influencent le mouvement net de l'eau et des solutés en dehors des capillaires menant à la formation de l'OM.

- Les lois de Starling établissent que le mouvement net du fluide hors des capillaires est déterminé par l'addition des pressions hydrostatique et oncotique. C'est pourquoi l'accumulation de l'eau et des solutés dans la rétine peut être conditionnée par le changement soit de la première soit de la seconde.

-De ce fait, les facteurs systémiques induisant soit une augmentation de la pression hydrostatique – comme l'hypertension ou la surcharge de fluide intravasculaire

(insuffisance cardiaque ou rénale) –, soit une diminution de la pression oncotique (hypo- albuminémie) pourraient aggraver l'OMD et doivent être traitées activement.

D-Modifications de l'interface vitreo-maculaire :

-Plusieurs observations indiquent que le vitre pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de l'OMD. Hikichi et al ont observé une résolution spontanée de l'OMD, fréquente en cas de décollement postérieur du vitre complet. Des taux élevés de produits précoces et avancés de la glycation ont été mesurés dans le vitre de patients diabétiques par rapport aux patients indemnes. Ces altérations pourraient favoriser la liquéfaction et la déstabilisation du vitre. De plus, l'adhésion vitreoretinienne demeure souvent forte malgré la liquéfaction du gel.

- La déstabilisation du cortex central, associée à l'attachement persistant du cortex vitréen à la rétine, peut causer une traction sur la macula et contribuer au développement de l'OM. Un tel mécanisme est évident dans le cas d'OMD avec hyaloïde postérieure tendue et épaisse, pour laquelle la vitrectomie a démontré son efficacité.

- La traction mécanique par une membrane épiretinienne peut également aggraver l'œdème et être relâchée par une exérèse chirurgicale.

-Enfin, le cortex vitréen postérieur constitue un réservoir dans lequel peuvent s'accumuler facteurs de croissance et cytokines inflammatoires au contact de la rétine, exacerbant l'OMD.

Diagnostique clinique de l'œdème maculaire diabétique :

-L'OMD est défini par la constatation d'un épaissement rétinien et/ou d'exsudats lipidiques au pôle postérieur.

_ Son diagnostic clinique repose sur l'examen bio microscopique et la tomographie par cohérence optique (*Optical coherence tomographie* [OCT]).

_ La photographie du fond d'œil est le complément indispensable à l'examen biomicroscopie du fond d'œil.

_ Elle permet d'évaluer avec précision la sévérité de la rétinopathie diabétique associée à l'OMD.

A-Examen bio-microscopique :

-L'OMD est défini par un épaissement de la rétine maculaire, lié à une accumulation de liquide dans la rétine. Son diagnostic clinique repose sur la constatation de cet épaissement rétinien en biomicroscopie et/ou sur la présence d'exsudats lipidiques dans la région maculaire.

1/ Epaissement-rétinien :

-L'épaissement rétinien est plus ou moins visible à l'examen clinique, selon l'importance de l'œdème. Il peut être localisé à une partie de la macula, souvent associé dans ce cas à des exsudats

circines ou plus diffus. Il est parfois possible de visualiser des logettes intra rétiniennes maculaires, on parle alors d'œdème maculaire cystoïde (OMC).

L'OCT est indispensable pour confirmer l'œdème, en objectivant l'épaississement rétinien.

2/ Exsudats lipidiques :

-Les exsudats correspondent à une accumulation de dépôts lipidiques dans la rétine.

-Les exsudats lipidiques sont fréquemment rencontrés dans le cadre de l'OMD. Ils sont visibles sous forme de dépôts jaunâtres, intra-ou sous-rétiniens, autour ou au sein même de la macula.

-Ils prennent fréquemment une disposition en « couronne » (exsudats circines) autour des anomalies micro vasculaires dont ils sont issus (micro-anévrysmes et anomalies micro vasculaires intra rétiniennes [AMIR]) : dans ce cas, ils sont localisés en bordure de la zone d'épaississement rétinien (œdème souvent appelé « focal » .

- Ils peuvent également prendre une disposition radiaire stellaire, caractéristique de la région centrale, du fait de l'anatomie des fibres de Henle.

-Les exsudats intra rétiniens, situés dans la région maculaire, n'entraînent probablement pas, à eux seuls, de baisse visuelle, c'est l'œdème rétinien qui les accompagne qui en est responsable. Lorsqu'il existe une exsudation massive et chronique, les exsudats s'organisent et réalisent une plaque d'exsudation sous-maculaire et sont alors souvent associés à une destruction des photorécepteurs et une baisse de la vue irréversible.



Exsudats lipidiques

3/ Autres lésions de la rétinopathie diabétique associées à l'œdème maculaire :

-L'examen du fond d'œil va permettre de mettre en évidence un certain nombre d'éléments sémiologiques caractéristiques de la rétinopathie diabétique (RD), faisant partie de l'OM ou associées à celui-ci :

****les micro-anévrismes :***

Sont les premiers signes ophtalmoscopiques de la RD et sont toujours présents en cas d'OMD.

Ils correspondent à de petites lésions arrondies rouges, de diamètre variable pouvant aller de 10 à 100 μ . Leur nombre est souvent sous-estimé.

.-Dans la majorité des cas, leur nombre augmente avec le temps mais certains peuvent s'occlure spontanément et disparaître.

***des micro-hémorragies :**

-sont également souvent présentes dans la région maculaire chez les patients porteurs d'OMD. On distingue plusieurs types d'hémorragies :

1-des hémorragies punctiformes :

-lésions arrondies rouges, de petite taille (moins de 200 μ), bien limitées, parfois difficiles à différencier des micro-anévrismes.

2-des hémorragies en taches :

- de plus grand diamètre, volontiers irrégulières, situées plus profondément dans la rétine.

3-des hémorragies en flammèches superficielles :

- situées au niveau des fibres optiques, souvent en rapport avec l'existence d'une hypertension artérielle associée au diabète.

- Les hémorragies disparaissent spontanément et sont des témoins de la maladie vasculaire sous-jacente.

***des nodules cotonneux :**

-peuvent être présents chez certains patients au niveau du pôle postérieur.

-Ils apparaissent sous forme d'une petite zone blanchâtre avec un épaissement localisé des fibres optiques. Ils correspondent à un œdème localisé des fibres optiques et sont le témoin d'une occlusion des artérioles précapillaires du pôle postérieur.

-Une localisation peripapillaire des nodules cotonneux doit faire évoquer une rétinopathie hypertensive associée.

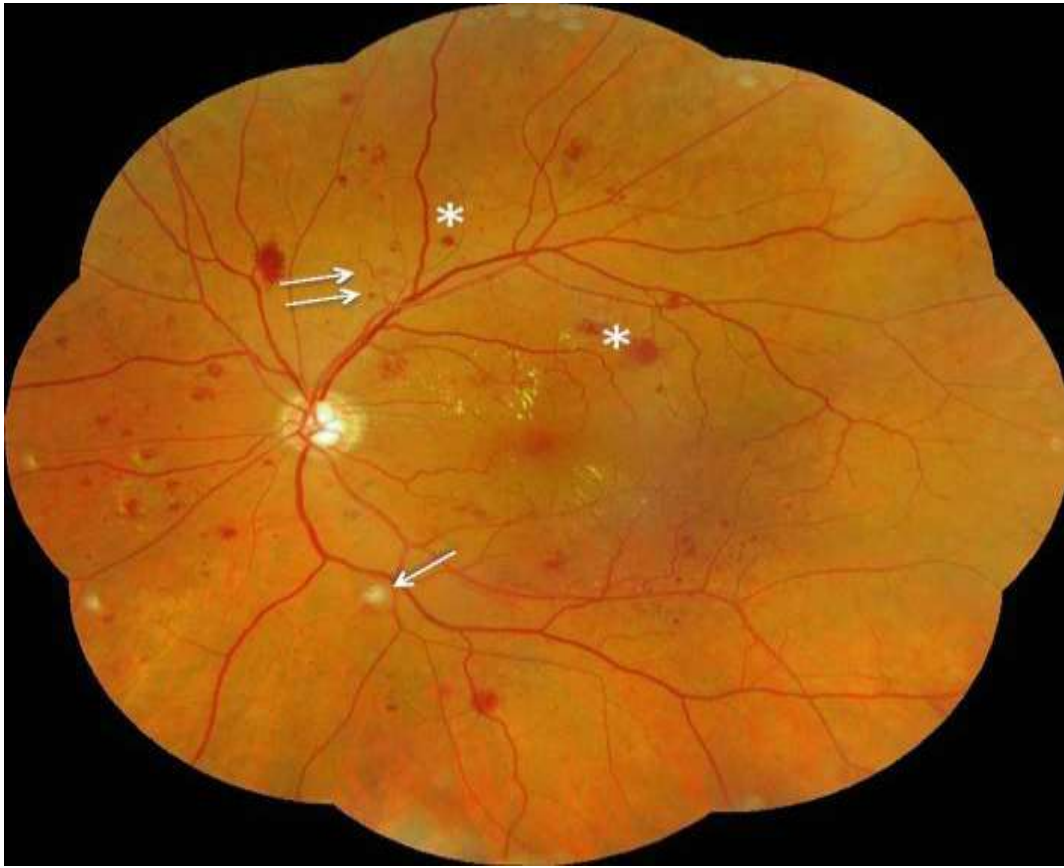
4/ Sévérité de la rétinopathie diabétique associée, rubéose irienne :

- Un examen attentif du segment antérieur est toujours réalisé avant dilatation pupillaire à la recherche d'une rubéose irienne.
- L'examen biomicroscopie, réalisé ensuite après dilatation pupillaire maximale, permet d'évaluer la sévérité de la RD associée à l'OM. Il est réalisé à l'aide de lentilles sans contact type SuperfieldR (Volk), ou lentilles non-contact de 60, 78 ou 90 dioptries.
- L'examen bio-microscopique permet aussi d'examiner l'extrême périphérie rétinienne, non accessible sur les photographies en couleurs standard, révélant parfois des lésions rétinienne dont la présence pourrait témoigner de la sévérité de la RD.

B-Examen du vitré :

- L'examen biomicroscopie apprécie enfin l'état du vitre. Il recherche : un décollement complet du vitre attesté par la présence d'un anneau de Weiss ; la présence d'adhérences vitreo-maculaires, d'une hyaloïde postérieure épaissie ou d'une membrane épimaculaire qui seront analysées plus finement par l'OCT.

Photographies du fond d'œil :



Rétinopathie diabétique non proliférante sévère.

- La photographie du fond d'œil est le complément indispensable à l'examen biomicroscopie du fond d'œil.
- Elle est plus sensible que l'examen bio microscopique du fond d'œil pour détecter et quantifier les signes de RD.
- Un OM peut être suspecte devant la présence d'exsudats au pôle postérieur ou de logettes cystoïdes.
- Elles sont avantageusement remplacées actuellement par l'examen par OCT.
- Un panoramique photographique complet du fond d'œil est indispensable, comprenant une photographie du pôle postérieur

et huit clichés de la périphérie rétinienne, réalisés après dilatation pupillaire.

- La photographie du fond d'œil permet de visualiser les différents signes de la RD et de quantifier l'ischémie rétinienne périphérique. La gravité de cette dernière est estimée par le nombre et la sévérité de signes cliniques aisément reconnaissables sur les photographies du fond d'œil tels que :

*les hémorragies intra réiniennes « en taches ».

*les anomalies veineuses a type de dilatation veineuse irrégulière « en chapelet » ou de boucles veineuses.

*les AMIR.

*les neovaisseaux preretiniens ou prepapillaires.

-L'examen par photographies du fond d'œil permet ainsi de quantifier la sévérité de la RD.

Angiographie à la fluorescéine :



Evolution naturelle d'un œdème maculaire diabétique.

-L'angiographie a la fluorescéine permet une analyse fine des modifications des capillaires rétiniens liées au diabète (micro angiopathie diabétique).

_ On peut distinguer trois stades de micro- angiopathie : un stade infra clinique, un stade de micro- angiopathie débutante et la maculopathie diabétique (ou micro- angiopathie sévère).

_ La micro- angiopathie débutante associe occlusions capillaires, micro- anévrismes, hémorragies ponctuées superficielles et diffusions.

_ La maculopathie diabétique (ou micro- angiopathie diabétique sévère) est caractérisée par la présence d'occlusions capillaires et de diffusions sévères, à l'origine d'une ischémie rétinienne maculaire (maculopathie ischémique) ou d'un OM menaçant la vision.

_ Une diffusion de fluorescéine sans épaissement rétinien n'est pas un œdème.

_ L'œdème peut être affirmé devant la constatation de logettes cystoïdes sur les clichés tardifs de l'angiographie.

_ L'angiographie a la fluorescéine est avant tout un outil de bilan de l'OMD puisque le diagnostic de l'OM repose sur la constatation d'un épaissement maculaire en OCT. L'angiographie permet de préciser l'origine des diffusions et de préciser le degré d'occlusion des capillaires maculaires associée à l'œdème, facteur de pronostic fonctionnel important.

-L'angiographie a la fluorescéine (AF) a été pendant longtemps le seul examen de diagnostic et d'évaluation de la sévérité de la RD. Elle a été remplacée en partie par les photographies du fond d'œil, moins invasives, pour l'évaluation de l'ischémie rétinienne périphérique. Mais elle garde encore toute sa place dans l'évaluation de la perfusion maculaire.

*Indications de l'angiographie dans l'œdème maculaire diabétique :

-L'angiographie a la fluorescéine est avant tout un outil de bilan de l'OMD, puisque le diagnostic de l'OM repose sur la constatation d'un épaissement maculaire en OCT.

-Elle permet de préciser :

*l'origine des diffusions (focales ou diffuses) et la localisation des anomalies micro vasculaires dont elles sont issues (micro-anévrysmes, AMIR) ;

*le degré d'occlusion des capillaires maculaires associée à l'œdème. En effet, l'association d'une ischémie maculaire à l'œdème est un facteur de mauvais pronostic fonctionnel.

-L'angiographie permet en outre d'apprécier la sévérité de la non-perfusion rétinienne périphérique associée à l'œdème.

-L'angiographie de l'iris peut être utile pour diagnostiquer une rubéole débutante : la rubeose irienne se manifeste par une diffusion de fluorescéine à partir des neovaisseaux, alors que les vaisseaux

iriens normaux ne diffusent pas.

-Enfin, l'angiographie est indispensable en cas de baisse visuelle inexpliquée pour diagnostiquer toute autre pathologie maculaire associée à l'œdème telle qu'une neovascularisation choroïdienne, une epithéliopathie rétinienne diffuse, etc.

Tomographie en cohérence optique

(OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY [oct]) :

-L'OCT a un rôle central dans la prise en charge de l'OMD. Il en permet le diagnostic et le suivi. Grâce à l'analyse des structures intra rétiniennes et de la jonction vitreomaculaire, il peut mettre en évidence des éléments pathogéniques (tractionnels par exemple) et donne des indications sur le pronostic fonctionnel de l'OMD.

_ L'OM est défini par un épaissement de la rétine maculaire qui se manifeste sous la forme d'une augmentation de l'hyporéflexivité des couches externes de la rétine. Il peut s'y associer des exsudats, des logettes cystoïdes ainsi qu'un décollement séreux rétinien (DSR).

_ Le DSR, souvent associé à l'OMD, n'a pas de valeur pronostique fonctionnelle péjorative.

_ Le décollement perifoveolaire de la hyaloïde postérieure ne doit pas être confondu avec une traction vitreomaculaire. Dans le premier cas, la hyaloïde postérieure est fine, non tendue et a un aspect biconvexe, de part et d'autre de son attache foveolaire.

_ Dans le second cas, la hyaloïde postérieure est épaissie, hyper-réflexive et tendue.

_ L'OCT permet de mettre en évidence plusieurs lésions qui seraient des indicateurs de mauvais pronostic fonctionnel : exsudats retrofoveolaires, points hyper-réflexifs, amincissement de la rétine interne, ruptures de la couche ellipsoïde et/ou de la membrane limitante externe.

A-Définition OCT de l'œdème maculaire diabétique :

-L'OM est défini comme un épaissement rétinien du principalement à l'accumulation de fluide dans l'espace extracellulaire du tissu rétinien, suite à une rupture de la BHR (principalement interne).

-On considère classiquement que l'épaisseur rétinienne est anormale lorsqu'elle est supérieure à la normale de + 2 écarts types.

-Ces valeurs « normales » varient avec chaque type d'OC, En pratique clinique, on peut considérer qu'une rétine est épaissie lorsque l'épaisseur Centro maculaire est supérieure à 250 μ pour le *time-Domain- Optical cohérence tomographie (TD- OCT)* et environ 300–350 μ pour le *spectral- Domain Optical cohérence tomography (SD- OCT)* .

-L'épaississement rétinien central n'est pas le seul critère :

*la présence d'espaces hypo réfléchifs intra rétiniens.

*liquide sous-rétinien.

*la perte de la dépression foveolaire.

Ces signes ont une importance clinique, surtout en absence d'épaississement rétinien visible au fond d'œil.

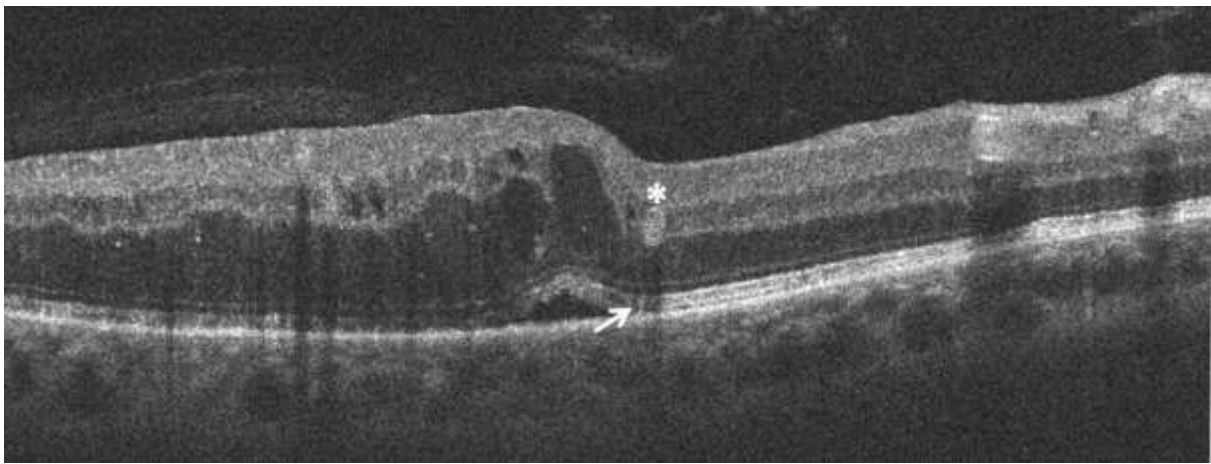
B-Sémiologie OCT de l'œdème maculaire diabétique :

-L'intérêt majeur de l'OCT dans la rétinopathie diabétique (RD) est le diagnostic et le suivi de l'évolution de l'OMD.

-Les SD- OCT ont permis, en plus de la mesure objective de l'épaisseur rétinienne, une analyse fine des différentes structures intra rétiniennes possiblement atteintes au cours de l'OMD. Ils

permettent également une analyse précise de la jonction vitreomaculaire souvent pathologique chez le patient diabétique.

1/ micro- Anévrismes :



Micro-anévrisme

-Le premier signe de la RD est les micro- anévrismes correspondant a une ectasie de 10 à 100 μm développée à partir de la paroi d'un capillaire rétinien. Ils siègent le plus souvent au niveau du pole postérieur.

-En SD- OCT, les micro- anévrismes sont caractérisés par :

* leur position au sein des couches rétiniennes : dans 80 % des cas, ils se situent dans la nucléaire interne.

*la présence plus ou moins marquée d'un anneau hyper réflectif (structure capsulaire) qui, en cas d'absence, permet une diffusion plus importante du colorant en angiographie.

* la présence d'une logette cystoïde attenante et de spots hyper-réfectifs, tous deux significativement associés à une diffusion agiographique.

2/ Epaissement rétinien, logettes intra rétiniennes et décollement séreux rétinien :

-L'OM se définit à l'OCT par un épaissement de la rétine maculaire.

Cet épaissement se manifeste sous la forme d'une augmentation de l'hypo réflectivité des couches externes de la rétine traduisant l'accumulation de liquide au sein de la rétine. Il peut s'y associer des exsudats, des logettes cystoïdes ainsi qu'un DSR.

***Logettes cystoïdes :**

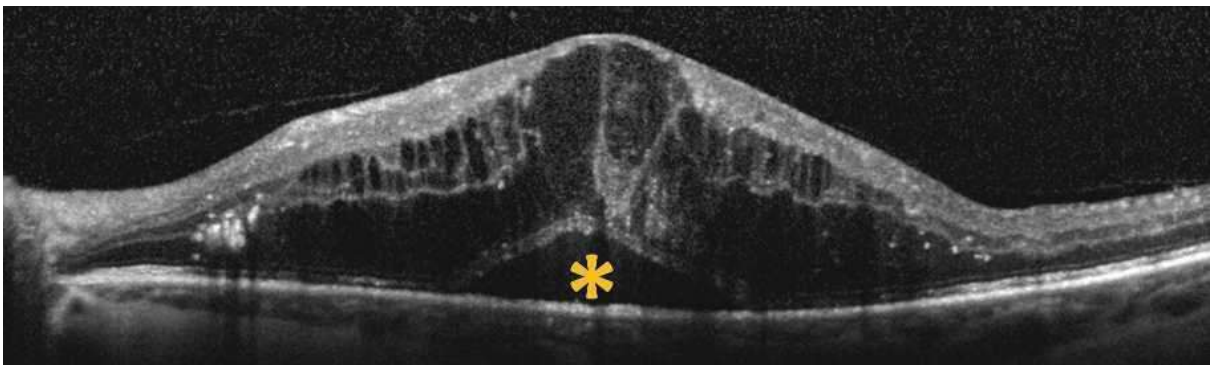
-Les logettes cystoïdes sont des cavités kystiques hypo réflectives intra rétiniennes, optiquement vides, siégeant principalement au niveau des couches nucléaires internes ou plexi formes externes de la rétine.

Il a été décrit une association entre la couche contenant les logettes et l'aspect agiographique de l'OM : un aspect en « rayons de miel » ou « nids d'abeilles »

-Au niveau agiographique, les niveaux de fluorescence ne diffèrent pas significativement entre les yeux avec et sans logettes cystoïdes ; en revanche, en SD-OCT, on note souvent des logettes cystoïdes dont le contenu n'est pas optiquement vide mais hyper-réfectif ou hétérogène.

*Détollement séreux rétinien :

- Un DSR est associé à l'OMD dans environ 15 % des cas.
- Le DSR apparaît comme un espace optiquement vide, le plus souvent hypo réflectif, de forme ogivale, situé entre l'épithélium pigmentaire et les couches externes de la rétine.
- La hauteur du DSR n'est pas corrélée avec l'épaississement rétinien.
- Le DSR n'a pas de valeur pronostique péjorative au plan fonctionnel.



Détollement séreux rétinien (DSR).

*Exsudats lipidiques :

- Les exsudats correspondent à une accumulation de lipoprotéines, liée à leur extravasation à travers la paroi altérée des micro-anévrismes ou des AMIR.
- Au niveau maculaire, les exsudats prennent une disposition radiaire, car ils s'accumulent dans la couche des fibres de Henlé (ayant elles-mêmes une disposition radiaire).
- En SD-OCT, les exsudats apparaissent sous la forme de lésions intra rétiniennes arrondies hyper-réfléctives masquant la réflectivité du complexe épithélium pigmentaire-choriocapillaire sous-jacent.

-les exsudats peuvent s'accumuler sous la rétine, réalisant un placard exsudatif, et s'associent alors à une désorganisation des couches internes et externes de la rétine.

***Points hyper-réfléctifs :**

-Des points hyper-réfléctifs ont été décrits en 2009 par Bolz et al.

-Ils peuvent siéger dans toute l'épaisseur de la rétine, dans les DSR ou dans les logettes cystoïdes.

- Leur signification n'est pas claire. Il pourrait s'agir, de macrophages chargés de lipides, précurseurs de la formation des exsudats lipidiques. -Pour d'autres, ils pourraient être un marqueur d'activité micro gliale ou être corrélés à des ruptures de la limitant externe et de la zone ellipsoïde, précédant la dégénérescence des photorécepteurs.

-Leur présence dans les OMD, ou dans le DSR des OMD, serait associée à un mauvais pronostic fonctionnel.

2/ Atteinte de l'interface vitréo-rétinienne :

-L'hyperglycémie chronique chez les patients diabétiques est responsable de nombreuses modifications biochimiques au sein du vitre. --Le SD-OCT est un moyen performant d'analyse de la jonction vitreo-maculaire.

***Hyaloïde postérieure :**

-Le décollement postérieur du vitre est plus précoce et plus fréquent chez les patients diabétiques que dans la population générale.

-La hyaloïde postérieure apparaît fine et peu réfléchive, non tendue.

-Elle prend un aspect biconvexe en avant, de part et d'autre de son attache foveolaire.

***Traction vitréo-maculaire :**

-Le syndrome de traction vitreo-maculaire se présente sous la forme d'un décollement partiel du vitre périphérique, avec persistance d'une attache de la hyaloïde postérieure au niveau de la région maculaire. Une membrane epimaculaire fait souvent l'interface entre l'hyaloïde postérieure adhérente et la limitante interne.

-En OCT, la hyaloïde postérieure apparaît épaissie et hyper-réfléctive, « trop bien visible » avec persistance de zones d'attaches vitreo-réiniennes centro-foveolaires. En regard de la traction, le

tissu rétinien est souvent désorganisé avec un œdème rétinien kystique sous forme d'une ou de plusieurs grandes cavités hypo-réfléctives foveolaires.

-Il est difficile chez ces patients diabétiques présentant un œdème maculaire d'identifier l'origine précise des logettes : traction vitreo-maculaire ou rupture de la BHR interne, les deux mécanismes étant le plus souvent associés.

-Dans ces cas, l'absence de diffusion en angiographie plaide en faveur d'une origine plutôt tractionnelle.

-Enfin, dans les formes plus sévères, la traction vitreo-maculaire peut entraîner un décollement maculaire tractionnel.

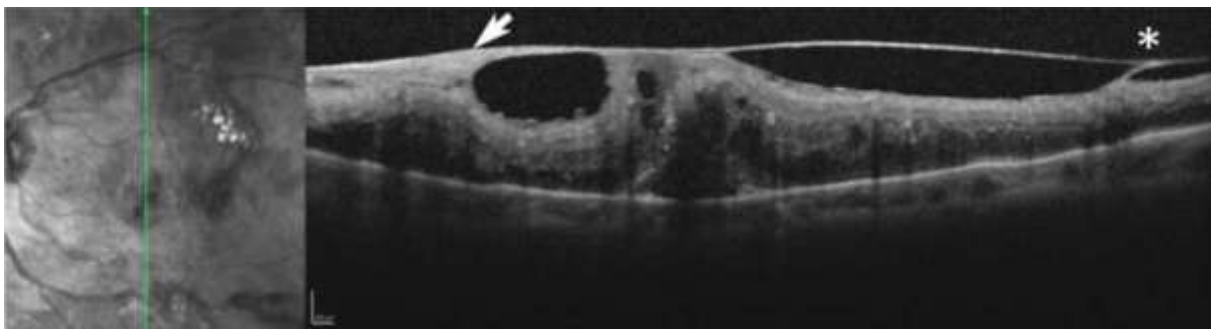
***Membrane épi rétinienne :**

- Les membranes épiretiniennes sont plus fréquentes chez les patients diabétiques que dans la population générale.
- En OCT, la membrane épimaculaire apparaît comme une ligne hyper-réfléctive tendue à la surface de la rétine, responsable de contractions tangentielles, de la perte de l'entonnoir foveolaire et de plis rétiniens superficiels.

***Prolifération néo-vasculaire :**

- En cas de rétinopathie diabétique proliférante, l'OCT visualise les néovaisseaux situés en avant du plan rétinien, dans le cortex vitréen postérieur. Situées principalement au niveau du pôle postérieur, Ces proliférations fibro-vasculaires peuvent engendrer des phénomènes tractionnels en se rétractant.

C-Classifications OCT des œdèmes maculaires diabétiques :



Œdème maculaire diabétique et jonction vitreo-maculaire.

-Plusieurs classifications tomographiques de l'OMD ont été proposées, mais il n'y a, à ce jour, aucune classification reconnue et validée de l'OMD basée sur l'OCT.

-En 1999, Otani et al. ont décrit trois types d'OMD grâce à l'OCT : l'épaississement en « éponge » de la rétine, l'œdème cystoïde et l'OMD avec DSR.

-En 2004, Kwang et al. Comparant les aspects tomographique et angiographique de l'OMD, ont décrit quatre stades d'OMD :

***Le stade 1** : est un épaississement rétinien sans hypo réflectivité des couches rétiniennes.

***le stade 2** : est un épaississement avec une hypo réflectivité marquée des couches externes.

* **le stade 3** : est un OMD avec DSR ; le stade 3 est sous-divisé en deux stades selon l'existence ou non d'une traction :

-le stade 3A : ne montre pas de traction vitréenne visible.

-le stade 3B : est associé à une traction visible.

- **En 2006**, après l'apparition des OCT de deuxième génération, Kim et al. ont repris cette classification : les stades décrits ci-dessus peuvent coexister. Ils distinguent : épaississement non cystoïde,

Épaississement cystoïdes, traction vitréenne.

-Récemment, Bolz et al. ont proposé une classification de l'OMD basée sur l'OCT et l'angiographie en fluorescence, C'est le protocole SAVE, dans lequel quatre critères sont évalués :

*la présence d'un décollement séreux rétinien (S).

* l'étendue de l'OMD mesurée par le nombre de quadrants de la grille de l'ETDRS présentant un épaississement rétinien (A).

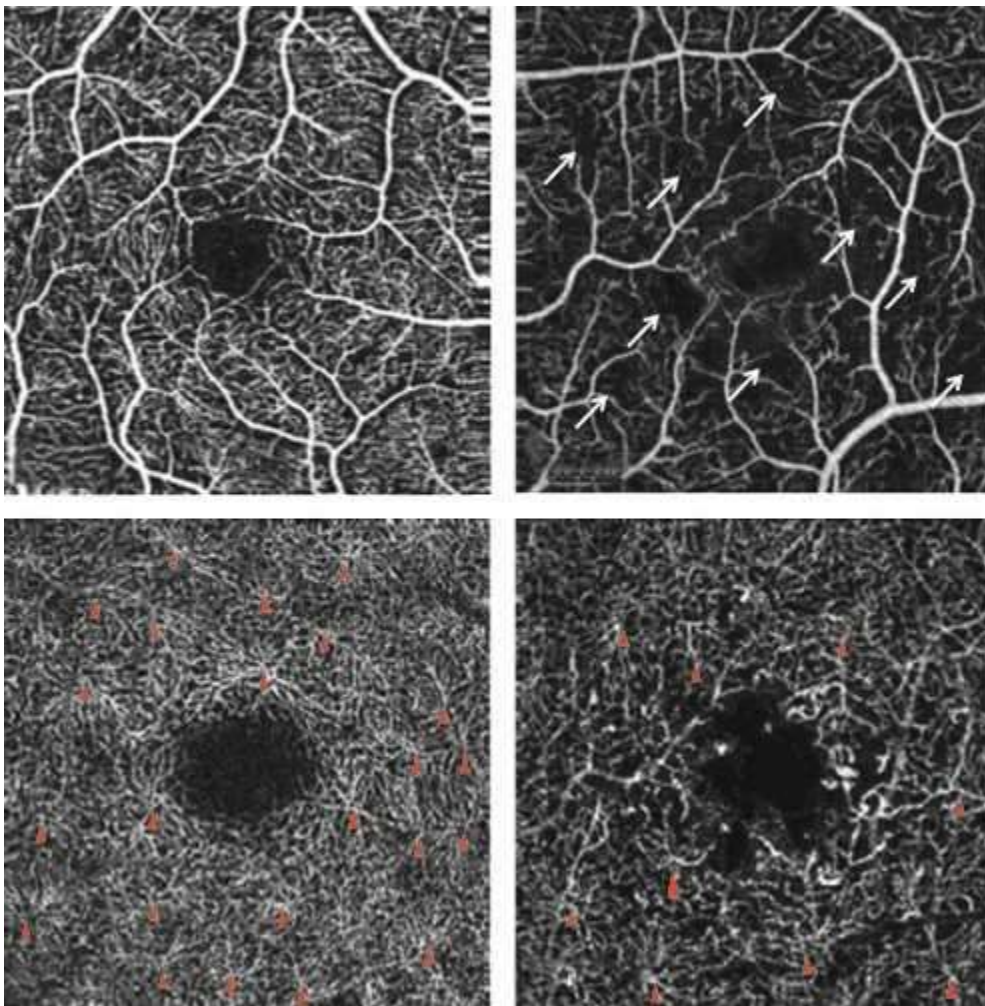
* la présence d'une anomalie de l'interface vitreo-maculaire (V).

* l'étiologie de l'OMD (E), Quatre types « étiologiques » sont décrits : ----selon la source des diffusions (type 1 : focal ou type 2 : non focal).

-selon la présence d'une ischémie rétinienne (type 3) et d'une atrophie centrale (type 4).

-Ces quatre types d'OM peuvent coexister dans un même œil.

Angio- oct. et Œdème maculaire :



OCT-angiographie d'un sujet présentant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère (b, d) comparée à un sujet sain (a, c).

-Les micro- anévrismes détectés en OCT- angiographie (OCTA) sont moins nombreux qu'en angiographie en fluorescéine ; ils prédominent dans le réseau capillaire profond.

_ En revanche, les zones de non- perfusion capillaire sont mieux analysables et quantifiables en OCTA qu'en angiographie en fluorescéine.

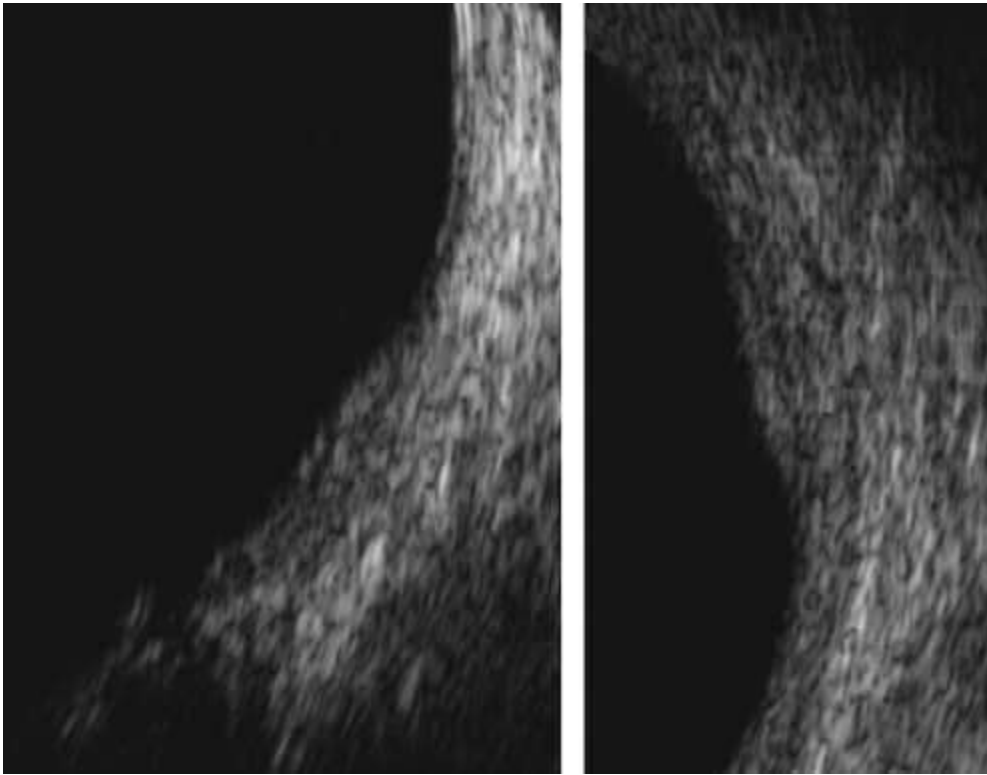
_ En cas d'OM, les kystes maculaires apparaissent en OCTA sous forme d'espaces hypo-réfectifs dépourvus de capillaires.

-L'OCT- angiographie (OCTA) : est une nouvelle technique d'imagerie permettant une visualisation en face de la vascularisation rétinienne sans injection de colorant.

-L'OCTA permet une analyse précise des deux plexus capillaires rétiniens, tandis que ceux- ci apparaissent superposés sur une angiographie à la fluorescéine.

-Ainsi, chez le sujet normal, l'OCTA a permis de préciser l'architecture des plexus capillaires superficiel et profond. En cas d'OM, l'OCTA permet de rechercher des anomalies capillaires spécifiques et d'analyser précisément les rapports entre les logettes et les plexus capillaires.

Echographie :



Epaississement maculaire.

-L'échographie permet d'analyser l'état rétinien et l'interface vitreo-maculaire en cas de cataracte dense ou d'hémorragie du vitre.

_ En cas d'hémorragie du vitre, elle permet d'identifier le plus souvent la cause et le point de départ de l'hémorragie ; elle permet d'effectuer un suivi évolutif dans l'attente de la résorption spontanée de l'hémorragie.

_ L'échographie permet d'analyser précisément les tractions vitreo-retiniennes au cours de la rétinopathie diabétique proliférante

-Le recours à l'échographie, lors de rétinopathie diabétique (RD), peut être très utile en cas de perte de transparence des milieux qui limite

L'analyse de la rétine maculaire et périphérique.

-L'échographie peut également identifier les différentes formes d'épaississements maculaire liés au diabète. L'analyse des relations vitreo-rétiniennes détecte soit la présence d'un

décollement postérieur

du vitre, soit la présence d'une organisation vitrénne avec mise en évidence de brides intra vitréennes produisant des tractions maculaires dont le stade le plus évolué est un décollement rétinien tractionnel maculaire ou périphérique.

-L'examen échographique prend donc toute sa place dans l'ensemble des systèmes d'imagerie dédiés à l'épaississement maculaire du diabète, notamment en cas de perte de transparence des milieux.

Classifications modernes de l'œdème maculaire diabétique :

-L'OCT est devenue maintenant un outil de diagnostic de l'OM utilisé en routine. Elle permet de quantifier l'épaississement rétinien maculaire de façon précise et reproductible, et d'analyser un nombre croissant d'anomalies intra rétiniennes.

-Toutefois, l'absence de parallélisme entre l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire n'autorise pas une classification de l'OMD basée seulement sur l'épaisseur maculaire.

-Kim et al. ont proposé une classification de l'OMD selon son aspect en OCT, distinguant OMC, épaissement rétinien diffus, décollement séreux rétinien, traction vitreo-maculaire et décollement de rétine tractionnel.

-Ces aspects sont toutefois souvent associés et ne décrivent pas forcément des stades de gravité croissante.

-L'OCT affirme la traction : le sommet de l'œdème est au niveau ou en dessous de la hyaloïde postérieure qui est habituellement épaisse.

-L'adhérence vitréenne peut être unique ou multiple, focale (largeur inférieure à 1 500 μ) avec un sommet rétinien aigu, ou plus étendue réalisant un aspect en toit de pagode. Elle peut être isolée ou associée à une fine membrane épiretinienne.

Traitement de l'Oedème maculaire diabétique :

A-Facteurs systémiques et traitements médicamenteux :

-Une hémoglobine glyquée inférieure à 7 % est préconisée chez les patients diabétiques afin de réduire l'apparition de l'OMD.

_ La tension artérielle systolique cible conseillée est inférieure à 140 mm Hg.

_ Les mesures hygiéno- diététiques sont à associer à une alimentation équilibrée, une activité sportive adaptée et l'arrêt du tabac.

_ Les dyslipidémies sont à équilibrer préférentiellement avec la prescription d'un fibrate.

-Le traitement des facteurs généraux est primordial dans la prise en charge de la maculopathie diabétique œdémateuse. En effet, très tôt, preuve a été faite de l'effet délétère des mauvais

contrôles glycémique et tensionnel sur l'évolution de l'OM secondaire a la rétinopathie diabétique. D'autres facteurs, tel que l'équilibre lipidique, sont aussi à considérer.

B-Autre thérapeutique médicamenteuse systémique :

1/ Protéine kinase C :

-La protéine kinase C (PKC) joue un rôle dans le développement et la progression des complications microvasculaires diabétiques. Elle induit, dans les modèles animaux, une augmentation de la perméabilité vasculaire rétinienne ainsi qu'une neovascularisation rétinienne.

-L'activation de la PKC est responsable d'une déphosphorylation du récepteur β du PDGF conduisant à une apoptose péricytaire et a une augmentation des capillaires acellulaires.

-La PKC provoque une phosphorylation des occludines composant les jonctions serrées des cellules endothéliales vasculaires aboutissant a leur désassemblage et a une augmentation de la perméabilité vasculaire.

-L'expression de la PKC est stimulée par le VEGF ainsi que par l'hyperglycémie. L'inhibition de tous les isoformes de la PKC est létale du fait de l'importance de cette enzyme dans le fonctionnement cellulaire rénal et cardiaque.

2/ les inhibiteurs de l'angiopoietine 2 :

-les angiopoietines sont des facteurs de croissance se fixant sur les récepteurs tyrosine kinase Tie-2 des cellules endothéliales et régulant la vasculogénèse.

Une augmentation de l'angiopoietine 2 est responsable d'une augmentation de la perméabilité vasculaire rétinienne.

-Administres par la voie transcutanée.

3/ Les inhibiteurs des chimiokines MCP-1 :

-Administres par voie oral.

-Le principe de ce traitement est d'inhiber l'altération des BHR en limitant le chimiotactisme leucocytaire et leur extravasation tissulaire rétinienne :

***le danazol :**

- stéroïde ayant des propriétés androgéniques et anabolisantes.

-Son administration orale permettrait de réduire la perméabilité vasculaire en agissant au niveau des jonctions cellulaires serrées.

***la minocycline, tétracycline de seconde génération :**

- Testée dans ce domaine du fait de ses propriétés anti-inflammatoires permettant de réduire l'activation de la microglie et la sécrétion secondaire de cytokines.

C-Oedème maculaire diabétique et corticostéroïdes :

- Les corticoïdes ont prouvé leur efficacité pour traiter l'OMD.
- Les traitements efficaces pour traiter l'OMD :

***d'implant de dexaméthasone :**

_ Avec l'apparition de l'implant de dexaméthasone, l'actéonidé de triamcinolone n'est plus indiquée pour traiter l'OMD.

_ La durée de l'efficacité de l'implant de dexaméthasone est de l'ordre de 3 à 4 mois.

_ L'implant de dexaméthasone est indiqué dans l'OMD associée à une baisse visuelle, de première intention chez les patients pseudophaques et chez les patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas, et de deuxième intention chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

-L'association du traitement par implant de dexaméthasone à la chirurgie de la cataracte permettra de limiter le risque d'aggravation postopératoire de l'OMD.

***d'acétonide de fluocinolone :**

_ L'implant d'acétonide de fluocinolone aurait un effet thérapeutique d'une durée de 2 à 3 ans. Il est indiqué en cas d'OMD chronique lorsque la réponse aux autres traitements disponibles est insuffisante.

***IVT d'acétonide de triamcinolone**

-Le mécanisme d'action des corticoïdes dans l'OMD est multifactoriel ; les corticoïdes permettent de stabiliser la BHR interne grâce à leurs propriétés anti- inflammatoire, anti- apoptotique, anti- œdémateuse et anti- antigénique.

_ Leur effet bénéfique est limité par leurs effets secondaires.

_ Le taux d'effets secondaires varie selon le corticoïde utilisé : il est plus élevé avec la triamcinolone et l'acétonide de fluocinolone qu'avec la dexaméthasone.

-Trois molécules sont actuellement utilisées en IVT, leur activité anti- inflammatoire diffère. Il a cependant fallu s'affranchir de leur demi- vie courte, de l'ordre de 2 à 3 heures pour la triamcinolone, la dexaméthasone et le fluocinolone.

-Par ailleurs, les corticoïdes administrés par voie intra vitréenne possèdent des propriétés neuro-protectrices anti- apoptotiques et protègent la rétine de l'agression de la lumière dans un modèle de rétinopathie pigmentaire.

-La voie intra vitréenne présente des avantages théoriques très intéressants par rapport à l'administration systémique de corticostéroïdes, permettant la délivrance d'une dose faible mais efficace de traitement directement en regard du site de l'œdème, sans risque de décompensation du diabète en raison d'un passage systémique très faible.

D-ANTI- VEGF et VEGF- TRAP dans l'Oedème maculaire diabétique :

-Les anti- VEGF sont efficaces pour améliorer l'acuité visuelle et réduire l'épaississement maculaire en cas d'OMD.

_ 40 à 60 % des yeux traités par anti- VEGF gagnent 2 lignes d'acuité visuelle ou plus, et 25 à 30 % gagnent 3 lignes d'acuité visuelle ou plus.

_ Les yeux traités par anti- VEGF perdent deux à trois fois moins d'acuité visuelle que ceux traités par laser.

_ Pour obtenir ces gains visuels, le traitement initial doit être intensif avec un nombre moyen d'injections compris entre sept et neuf durant la première année de traitement.

_ Si le traitement initial a été intensif durant la première année, le nombre d'injections pour maintenir le gain visuel diminue au cours des années de suivi.

_ Une bonne tolérance oculaire et systémique est observée avec les anti- VEGF.

1/ Ranibizumab (LucentisR) :

-Le ranibizumab est le premier anti- VEGF à avoir obtenu l'AMM européenne et américaine pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle par OMD.

-Le ranibizumab a permis une amélioration significative de l'acuité visuelle de plus de 5 lettres chez environ trois quarts des patients, amélioration persistante dans le temps, au prix d'une diminution significative du nombre d'IVT dès la deuxième année de traitement.

-Le schéma d'administration consistait en une phase d'induction avec 3 IVT mensuelles suivies d'une phase de suivi mensuelle (avec injection a la demande ou PRN).

-Du point de vue de la tolérance, dans toutes les études avec le ranibizumab, aucun sur-risque de mortalité ou d'accidents thromboemboliques artériels (cardiovasculaires ou cérébraux) n'a été rapporté avec le ranibizumab en comparaison au laser ou placebo, On peut seulement noter une augmentation de l'incidence de l'hypertonie oculaire dans les groupes traités par ranibizumab.

-Deux stratégies sont possibles : soit un suivi mensuel (PRN), et reprise des injections en cas de diminution de l'acuité visuelle et/ou augmentation de l'épaisseur maculaire, soit une stratégie de type « *treat and extend* » comprenant des injections fixes réalisées à des intervalles croissants et une reprise des injections plus fréquentes en cas de récurrence de l'OMD.

-Le traitement par ranibizumab devra être interrompu devant l'absence d'amélioration fonctionnelle et/ou anatomique après la phase d'induction.

2/ Aflibercept (EyleaR) :

-L'efficacité de l'aflibercept dans le traitement de l'OMD .

-Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients avec prise en charge du diabète optimisée. La dose recommandée est de 2 mg d'aflibercept. Il est recommandé néanmoins de s'assurer d'une réponse fonctionnelle et/ou anatomique au traitement après 3 à 4 injections.

-De plus, aucun sur-risque d'effet indésirable systémique n'a été note. A 2 ans, l'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporte était la cataracte.

3/ Bevacizumab (AvastinR) :

- Il n'a toujours pas d'AMM en ophtalmologie et reste interdit d'utilisation en France.

***NB :** Le choix entre anti-VEGF et corticoïdes pour traiter l'OMD :

-Fera intervenir non seulement des critères oculaires (caractère phaqué du patient, pseudophaqué, aphaqué, présence ou non d'un glaucome ou d'une hypertonie oculaire) mais aussi systémiques (antécédent récent de pathologie cardiovasculaire ou cerebro-vasculaire aigüe) et de terrain (âge, facilité de déplacement du patient, éloignement, possibilité de suivi régulier, etc.).

-On préférera ainsi utiliser un anti-VEGF chez un jeune phaqué, chez un glaucomateux ou hypertone oculaire avec bithérapie ou plus, chez un aphaqué avec risque de passage d'un implant de corticoïde en chambre antérieure.

-On préférera un corticoïde retard chez le pseudophaqué, chez la personne âgée se déplaçant avec difficulté, chez le patient avec des antécédents cardiovasculaires récents. Le choix sera plus libre chez le patient de plus de 50 ans sans antécédents particuliers.

E-laser et Oedème maculaire diabétique :

_ Les indications de laser ont considérablement évolué au cours de ces dernières années.

_ Le laser reste le traitement de première intention des œdèmes focaux extra centraux, cliniquement significatifs, c'est-à-dire constituant une menace pour la fonction visuelle.

_ Le laser n'est plus le traitement de première intention des OM touchant le centre.

_ En cas d'OMD central, le laser est un traitement qui doit être différé et mis en œuvre pour traiter l'œdème résiduel persistant après un traitement par injections intra vitréennes.

_ La photo-coagulation au laser, a été pendant plusieurs décennies le traitement de référence des patients présentant un OM cliniquement significatif. Toutefois, avec l'avènement des nouveaux traitements pharmacologiques (anti- VEGF et corticoïdes), la prise en charge des patients ayant un OMD a considérablement évolué.

_ Les traitements pharmacologiques sont devenus le traitement de première intention des OM centraux. Il n'en reste pas moins que la photo coagulation laser reste le traitement de référence des OM extra-centraux, et qu'elle pourrait présenter, dans certaines situations, un intérêt en association avec les traitements pharmacologiques dans les OM centraux.

_ Récemment de nouveaux lasers ont été introduits : laser PASCALR, laser micropulse , laser NAVILASR .

1/ Mise en œuvre du traitement :

- Le traitement est réalisé sous anesthésie topique et fait appel à un verre contact.
- Il implique une étape minutieuse de repérage des lésions à traiter, en s'aidant des données de l'imagerie, permettant de sélectionner les lésions micro-vasculaires et les zones d'épaississements de la rétine à traiter.
- Les protocoles de traitement par laser initialement proposés par l'ETDRS avaient un potentiel destructeur trop élevé, si bien que par la suite des traitements plus conservateurs ont été introduits.

2/ Effets secondaires :

- Malgré les évolutions de la technique, la photo-coagulation reste une technique invasive. Un des effets secondaires les plus fréquents de la photo-coagulation est la tendance à l'élargissement des cicatrices avec le temps. Ces cicatrices peuvent devenir coalescentes et menacer la fonction visuelle lorsque les impacts sont trop proches du centre. Il en résulte différents effets secondaires visuels : scotomes centraux et para-centraux, baisse de la vision centrale, troubles de la vision de la couleur, diminution de la sensibilité aux contrastes.
- D'autres effets secondaires sont moins fréquents comme une fibrose sous-rétinienne et le développement de néo-vaisseaux sous-rétiniens sur les cicatrices de photo-coagulation. En effet, si les impacts atteignent la membrane de Bruch, ils peuvent favoriser la survenue de membrane néo-vasculaire d'origine choroïdienne, développée sur la cicatrice de photo-coagulation.

-Ces complications sont favorisées par l'utilisation d'impacts de petites dimensions avec des puissances élevées.

3/ Traitement combiné : laser et injections intra vitréennes :

-Le mécanisme d'action mis en jeu au cours du laser étant différent de celui des IVT d'un anti-VEGF ou d'un stéroïde, il a semblé très vite pertinent d'évaluer l'intérêt d'un traitement combine injection-

laser maculaire. Cette association thérapeutique permet-elle d'augmenter l'efficacité thérapeutique par rapport à une monothérapie, ou permet-elle de diminuer le nombre d'IVT.

F-Vitréctomie dans l'Oedème maculaire diabétique :

_ L'OMD tractionnel, c'est- a- dire associe à une traction vitréo-maculaire, est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie est indiquée de première intention.

_ L'OMD tractionnel est défini par une caractéristique anatomique précise : le sommet de l'œdème en OCT est au niveau ou en dessous de la hyaloïde postérieure partiellement décollée.

1/ Vitrectomie et oedeme maculaire diabétique « tractionnel » :

-La technique chirurgicale est bien codifiée : elle consiste en la réalisation d'une vitréctomie dont le but principal est de séparer la hyaloïde postérieure de son attache maculaire.

-L'indication de vitréctomie doit être portée devant toute baisse d'acuité visuelle significative due à un OM associe à une traction

vitréenne. Ce diagnostic peut être clinique dans les formes caractéristiques avec la constatation au fond d'œil d'une logette ou d'un épaissements maculaire, sans décollement postérieur du vitre et d'une hyaloïde postérieure brillante et tendue.

-Une alternative à la vitrectomie pourrait être la vitreolyse enzymatique mais avec probablement des résultats médiocres : même en l'absence de membrane épiretinienne associée, qui est presque une contre-indication à son utilisation, l'expérience clinique montre qu'en cas d'OMD tractionnel, l'adhérence vitreo-retinienne est particulièrement forte et difficile à lever pendant la chirurgie.

2/ Vitrectomie et oedème maculaire non tractionnel :

-Les indications de vitrectomie sont variables (soit de première intention,

soit après échec des autres traitements) : la vitrectomie est parfois le seul geste, sinon elle est souvent associée à une dissection de la membrane limitante interne, mais aussi à une injection finale de cortisone ou d'anti-VEGF, à une photo-coagulation pan rétinienne ou focale sur des micro-anévrismes.

-Toutefois, une vitrectomie peut être proposée dans certains cas de membrane épiretinienne épaisse, entraînant des plis rétiens et une rétraction importante du pôle postérieur.

-Dans les autres cas, lorsque la membrane est plus fine, la vitrectomie ne sera proposée qu'en cas d'échec des autres traitements disponibles.

Conclusion

La prise en charge d'un oedème maculaire diabétique doit tenir compte de la sévérité de la rétinopathie diabétique "qui l'accompagne" et de son traitement. En effet, celui-ci peut avoir des conséquences positives ou négatives sur l'évolution de l'oedème maculaire. La prise en charge de l'oedème maculaire ne devient optimale que si elle est coordonnée à celle de la rétinopathie diabétique périphérique.

references :

- Massin P, Baillif S, Creuzot C, et al. Œdème maculaire diabétique : diagnostic et bilan préthérapeutique. J Fr Ophtalmol 2015 ; 38 : e187-9.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. N Engl J Med 2015 ; 372 : 1193-203.
- Massin P, Baillif S, Creuzot C, et al. Fiche d'information aux médecins : traitement de l'œdème maculaire diabétique. J Fr Ophtalmol 2015 ; 38 : e191-7.