

Œdèmes maculaires



ŒDÈMES MACULAIRES

Chez le même éditeur

Rapports présentés à la Société Française d'Ophtalmologie :

Chirurgie du regard, par O. Galatoire, 2016, 256 pages.

Surface oculaire, par P.-J. Pisella, C. Baudouin, T. Hoang-Xuan et collaborateurs, 2015, 677 pages.

Glaucome primitif à angle ouvert, par J.-P. Renard, E. Sellem et collaborateurs, 2014, 747 pages.

Strabisme, par A. Pêchereau et collaborateurs, 2013, 544 pages.

Presbytie, par B. Cochener et collaborateurs, 2012, 456 pages.

Décollements de rétine, par G. Caputo et collaborateurs, 2011, 560 pages

Les uvéites, par A. P. Brézin et collaborateurs, 2010, 760 pages.

Les lentilles de contact, par F. Malet et collaborateurs, 2009, 1 088 pages.

Pathologies vasculaires oculaires, par C. Pournaras et collaborateurs, 2008, 848 pages.

Les DMLAs, par G. Soubrane et collaborateurs, 2007, 672 pages.

Les voies lacrymales, par A. Ducasse et collaborateurs, 2006, 640 pages.

Œil et Génétique, par J.-L. Dufier, J. Kaplan et collaborateurs, 2005, 640 pages.

Neuro-ophtalmologie, par A.B. Safran et collaborateurs, 2004, 848 pages.

Pathologie du vitré, par G. Brasseur et collaborateurs, 2003, 528 pages.

Tumeurs intraoculaires, par L. Zografos et collaborateurs, 2002, 740 pages.

Chirurgie réfractive, par J.-J. Saragoussi et collaborateurs, 2001, 826 pages.

Œil et virus, par H. Offret et collaborateurs, 2000, 584 pages.

Exploration de la fonction visuelle, par J.-F. Risse et collaborateurs, 1999, 800 pages.

Pathologie orbito-palpébrale, par J.-P. Adenis, S. Morax et collaborateurs, 1998, 848 pages.

Œil et pathologie générale, par J. Flament, D. Storck et collaborateurs, 1997, 848 pages.

L'imagerie en ophtalmologie, par E.-A. Cabanis, H. Bourgeois, M.-T. Iba-Zizen et collaborateurs, 1996, 784 pages.

La rétinopathie diabétique, par J.-D. Grange et collaborateurs, 1995, 648 pages.

RAPPORT 2016

ŒDÈMES MACULAIRES

par

Catherine Creuzot-Garcher
Pascale Massin

avec la collaboration de

Karine Angioi-Duprez, David A. Antonetti, Carl Arndt, Louis Arnould, Isabelle Audo, Stéphanie Baillif, Frank Becquet, Francine Behar-Cohen, David Bellocq, Jean-Antoine Bernard, Jean-Paul Berrod, Anne-Claire Bertaux, Alice Blériot, Bahram Bodaghi, Clémence Bonnet, Sophie Bonnin, Antoine P. Brézin, Alain Bron, Violaine Caillaux, Vittorio Capuano, Emmanuelle Champion, Elige Chbat, Christophe Chiquet, Salomon Yves Cohen, Jean-Baptiste Conart, John Conrath, Florence Coscas, Gabriel Coscas, Chloé Couret, Aude Couturier, Patricia Crisanti-Lassiaz, Adil Darugar, Alejandra Daruich, Flore de Bats, Marc D. de Smet, Cécile Delcourt, Marie-Noëlle Delyfer, Clémence Deschasse, Laurence Desjardins, Thomas Desmettre, Raphaëlle Despréaux, François Devin, Clément Dubois-Roussel, Jean-Baptiste Ducloyer, Stéphane Dumas, Bénédicte Dupas, Ali Erginay, Franck Fajnkuchen, Christine Fardeau, Éric Frouin, Pierre-Henry Gabrielle, Mathilde Gallice, David Gaucher, Audrey Giocanti-Aurégan, Jean-François Girmens, Agnès Glacet-Bernard, Vincent Gualino, Xavier Guillonneau, Christian Hamel, Bernadette Kantelip, Yann Kauffmann, Laurent Kodjikian, Philippe Koehrer, Jean-François Korobelnik, Valérie Krivosic, Amélie Lecleire-Collet, Phuc LeHoang, Jean Leid, Yannick Lemer, Nicolas Leveziel, Livia Lumbroso-Le Rouic, Samuel Majzoub, Nathalie Massamba, Alexandre Matet, Martine Mauget-Fajssse, Cyril Meillon, Florence Metge-Galatoire, Isabelle Meunier, Alexandra Mière, Dominique Monnet, Sarah Mrejen, Matthieu Nardin, Sylvia Nghiem-Buffet, Michel Paques, Melisa Picco, Alexandra Pierru, Constantin J. Pournaras, Jean-Antoine Pournaras, Michel Puech, Gabriel Quentel, Giuseppe Querques, Marie-Bénédicte Rougier, Maher Saleh, Leopold Schmetterer, Gerald Seidel, Alexandre Sellam, Oudy Semoun, Florian Sennlaub, Eric H. Souied, Mayer Srouf, Maté Strehö, Ramin Tadayoni, Céline Terrada, Sarah Tick, Fanny Tréchet, Catherine Vignal-Clermont, Michel Weber, Thomas J. Wolfenberger, Benjamin Wolff, Christophe Zech, Thierry Zhou

Préface de

Jean-Jacques De Laey



ELSEVIER
MASSON



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Illustration de la couverture :
photographie « Fond d'eaux », © ERC2016, Emmanuelle Roux – Tous droits réservés

Illustrations de Cyrille Martinet
martinet@numericable.com

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© Société Française d'Ophtalmologie, 2016

ISBN : 978-2-294-74949-0

E-ISBN : 978-2-294-75078-6

Auteurs et collaborateurs



Catherine Creuzot-Garcher

Ophtalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, service d’ophtalmologie, CHU de Dijon, unité INRA Œil, nutrition et signalisation, Dijon



Pascale Massin

Ophtalmologiste, professeur des universités, Centre ophtalmologie Breteuil ; Centre Broca ; hôpital Lariboisière, AP–HP, Université Paris Diderot, Paris



Agnès Glacet-Bernard

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, service d’ophtalmologie, centre hospitalier intercommunal et hôpital Henri-Mondor, Créteil, université Paris XII – Paris-Est Créteil



Michel Weber

Ophtalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, service d’ophtalmologie, CHU de Nantes, laboratoire de thérapie génique, Unité Inserm 1089, Nantes



Jean-François Korobelnik

Ophtalmologiste, service d’ophtalmologie, CHU de Bordeaux ; Université de Bordeaux, ISPED ; Inserm, U1219 – Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux

**Karine Angioi-Duprez**

Ophthalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, service d’ophtalmologie, CHU de Nancy, Université de Lorraine, Nancy

**Carl Arndt**

Ophthalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, service d’ophtalmologie, hôpital Robert-Debré, CHU de Reims, Reims

**Isabelle Audo**

Ophthalmologiste, maître de conférences–praticien hospitalier, Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie, Inserm, CNRS, Institut de la Vision, Paris ; DHU Sight Restore, Inserm-DHOS CIC1423, centre hospitalier national d’ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

**Stéphanie Baillif**

Ophthalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, service d’ophtalmologie, hôpital Pasteur 2, CHU de Nice Sophia-Antipolis, Nice

**Frank Becquet**

Ophthalmologiste, département de chirurgie rétinienne, clinique Sourdille, Nantes

**Francine Behar-Cohen**

Ophthalmologiste, chef de service d’ophtalmologie, directrice médicale, hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Université de Lausanne, Fondation Asile des aveugles, Lausanne, Suisse ; directrice équipe physiopathologie des maladies rétinienne : innovations thérapeutiques, Inserm UMR 1138, Paris, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris

**David Bellocq**

Interne en ophtalmologie, service d’ophtalmologie, hôpital de la Croix-Rousse, Hospices civils de Lyon, université Claude-Bernard Lyon I, Lyon

**Jean-Antoine Bernard**

Ophthalmologiste, Paris

**Jean-Paul Berrod**

Ophthalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, département d’ophtalmologie, hôpitaux de Brabois CHU de Nancy, Vandœuvre-les-Nancy

**Anne-Claire Bertaux**

Économiste de la santé, MSc, unité de soutien méthodologique de la délégation à la recherche clinique et à l’innovation du CHU de Dijon, Dijon

**Bahram Bodaghi**

Ophthalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, département d’ophtalmologie, centre de référence en maladies rares, département hospitalo-universitaire vision et handicaps, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP–HP, Université Pierre et Marie Curie, Paris

**Clémence Bonnet**

Ophthalmologiste, assistante des hôpitaux, Hôpitaux universitaires Paris Centre, AP–HP, Paris

**Sophie Bonnin**

Ophthalmologiste, chef de clinique assistante, service d’ophtalmologie, hôpital Lariboisière, AP–HP, Paris

**Antoine P. Brézin**

Ophthalmologiste, professeur des universités, Université Paris Descartes, hôpital Cochin, AP–HP, Paris



Alain Bron

Ophtalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, service d’ophtalmologie, CHU de Dijon, unité INRA Œil, nutrition et signalisation, Dijon



Florence Coscas

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, service d’ophtalmologie, centre hospitalier intercommunal et hôpital Henri-Mondor, Créteil, Université Paris XII – Paris-Est Créteil ; Centre ophtalmologique de l’Odéon, Paris



Violaine Caillaux

Ophtalmologiste, chef de clinique assistante, service d’ophtalmologie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil



Chloé Couret

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, service d’ophtalmologie, CHU de Nantes, Nantes



Emmanuelle Champion

Praticien hospitalier, département d’ophtalmologie, centre de référence en maladies rares, département hospitalo-universitaire vision et handicaps, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, Paris



Aude Couturier

Ophtalmologiste, chef de clinique assistante, service d’ophtalmologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris Diderot, Paris



Christophe Chiquet

Ophtalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, service d’ophtalmologie, CHU de Grenoble-Alpes, Inserm U1042, Grenoble



Adil Darugar

Ophtalmologiste, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris ; Centre Iéna Vision, Paris, Pôle Oise Ophtalmologie



Salomon Yves Cohen

Ophtalmologiste, professeur associé, université Paris-Est Créteil, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Centre ophtalmologique d’imagerie et de laser, Paris



Flore de Bats

Ophtalmologiste, Pôle Vision, Écully



Jean-Baptiste Conart

Ophtalmologiste, assistant-chef de clinique, service d’ophtalmologie, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, Nancy



Marc D. de Smet

Ophtalmologiste, professeur des universités (Université d’Amsterdam) ; Centre de rétine et inflammation oculaire (MIOS), Lausanne, Suisse



John Conrath

Ophtalmologiste, MD, PhD, FEBO, professeur des universités–praticien hospitalier, centre d’ophtalmologie Monticelli-Paradis, Marseille



Cécile Delcourt

Directrice de recherche Inserm, Inserm U1219-Bordeaux Population Health Research Center, Université de Bordeaux, Bordeaux

**Marie-Noëlle Delyfer**

Ophtalmologiste, professeur des universités—praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux, centre Inserm U897, Bordeaux

**Clémence Deschasse**

Interne en ophtalmologie, service d'ophtalmologie, CHU de Dijon, Dijon

**Laurence Desjardins**

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, directrice du site Paris, Institut Curie, Paris

**François Devin**

Ophtalmologiste, Centre Monticelli-Paradis, Clinique Monticelli, Clinique Juge, Marseille

**Bénédicte Dupas**

Praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, université Paris 7 – Sorbonne Paris Cité, Paris

**Ali Erginay**

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris Diderot – Sorbonne Paris Cité, Paris

**Franck Fajnkuchen**

Ophtalmologiste, Centre d'imagerie et de laser, Paris ; service d'ophtalmologie, hôpital Avicenne, AP-HP, Université Paris XIII, Bobigny

**Éric Frouin**

Praticien hospitalier, service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU de Poitiers, Poitiers

**Pierre-Henry Gabrielle**

Interne de chirurgie ophtalmologique, CHU de Dijon ; Œil, nutrition et signalisation cellulaire, Centre des sciences du goût et de l'alimentation UMR 1324 INRA, 6265 CNRS, Université de Bourgogne, Dijon

**Mathilde Gallice**

Interne en ophtalmologie, Clinique universitaire d'ophtalmologie, CHU de Grenoble, Grenoble

**David Gaucher**

Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie, Nouvel Hôpital civil, CHU de Strasbourg ; laboratoire de bactériologie, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg, Université de Strasbourg, Strasbourg

**Audrey Giocanti-Aurégan**

Ophtalmologiste, chef de clinique assistant, service d'ophtalmologie, hôpital Avicenne, AP-HP, DHU vision et handicaps, Université Paris XIII, Bobigny ; Institut de la vision, Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie

**Jean-François Girmens**

Ophtalmologiste, praticien hospitalier CIC1423 et service d'ophtalmologie du Pr Sahel, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

**Vincent Gualino**

Ophtalmologiste, clinique Honoré Cave, Montauban ; praticien attaché, hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris et hôpital Purpan, CHU de Toulouse, Toulouse



Xavier Guillonéau

Ophtalmologiste, INSERM, U968, Paris, Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie, UMR-S 968, Institut de la vision, Paris, CNRS, UMR-7210, Paris



Bernadette Kantelip

Anatomopathologiste, service d'anatomie et de cytologie pathologique, hôpital Jean Minjoz, CHRU de Besançon, Besançon



Yann Kauffmann

Ophtalmologiste, assistant spécialiste, service d'ophtalmologie, CHU de Dijon, Dijon



Laurent Kodjikian

Ophtalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, hôpital de la Croix-Rousse, Hospices civils de Lyon, Université de Lyon, UMR CNRS 5510, Lyon



Philippe Koehrer

Ophtalmologiste, chef de clinique, assistant spécialisé des hôpitaux, service d'ophtalmologie, CHU de Dijon, Dijon



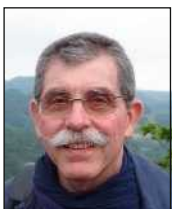
Valérie Krivosic

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris ; Centre ophtalmologique de l'Odéon, Paris



Amélie Lecleire-Collet

Ophtalmologiste, clinique Mathilde, Rouen ; praticien attaché, service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris



Jean Leid

Ophtalmologiste, chargé de cours à la faculté de médecine, université Paris VII, Pau



Yannick Lemer

Ophtalmologiste, praticien hospitalier détaché, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris



Nicolas Leveziel

Ophtalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, CHU de Poitiers, Poitiers



Livia Lumbroso-Le Rouic

Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie, Institut Curie, Paris



Martine Mauget-Faÿsse

Ophtalmologiste, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris



Cyril Meillon

Ophtalmologiste, chef de clinique, service d'ophtalmologie, CHU de Dijon, Dijon



Florence Metge-Galatoire

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris



Isabelle Meunier

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, Centre de référence maladies rares, affections génétiques sensorielles, hôpital Gui-de-Chauliac, CHU de Montpellier, Montpellier



Dominique Monnet

Ophtalmologiste, professeur des universités–praticien hospitalier, Université Paris Descartes, Hôpitaux universitaires Paris Centre, AP-HP, Paris



Sarah Mrejen

Ophthalmologiste, praticien hospitalier, service d'ophtalmologie du Pr Sahel, centre hospitalier national ophtalmologique des Quinze-Vingts, Paris



Sylvia Nghiem-Buffer

Ophthalmologiste, praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny ; Centre d'imagerie et de laser, Paris



Michel Paques

Ophthalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, Centre d'investigation clinique 1423, centre hospitalier national ophtalmologique des Quinze-Vingts, Université Paris 6, Paris



Jean-Antoine Pournaras

Ophthalmologiste, médecin associé, maître d'enseignement et de recherche, service d'ophtalmologie de l'Université de Lausanne, hôpital ophtalmique Jules Gonin, Fondation Asile des aveugles, unité de chirurgie vitréorétinienne, Lausanne, Suisse



Michel Puech

Ophthalmologiste, Centre Explore Vision, Paris ; Centre d'exploration de la vision, Rueil-Malmaison



Gabriel Quantel

Ophthalmologiste, exercice libéral



Giuseppe Querques

Ophthalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, Università Vita-Salute, IRCCS Hospital San Raffaele, Milan, Italie ; centre hospitalier intercommunal de Créteil, université Paris-Est Créteil



Marie-Bénédicte Rougier

Ophthalmologiste, praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux



Maher Saleh

Ophthalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, CHU de Besançon, Besançon



Florian Sennlaub

Ophthalmologiste, Inserm, U968, Paris, Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie, UMR-S 968, Institut de la Vision, Paris, CNRS, UMR-7210, Paris



Eric H. Souied

Ophthalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, service d'ophtalmologie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Université Paris-Est Créteil, Créteil



Maté Strehö

Ophthalmologiste, praticien attaché, service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris ; Centre Explore Vision, Paris



Ramin Tadayoni

Ophthalmologiste, hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris 7 – Sorbonne Paris Cité, Paris



Sarah Tick

Ophthalmologiste, praticien hospitalier, service d'ophtalmologie du Pr Sahel, centre hospitalier national des Quinze-Vingts, Paris ; Centre d'exploration de la vision, Rueil-Malmaison



Catherine Vignal-Clermont

Ophthalmologiste, praticien hospitalier, service urgences/neuro-ophtalmologie, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris



Benjamin Wolff

Ophthalmologiste, Centre ophtalmologique Maison rouge, Strasbourg



Thomas J. Wolfenberger

Ophthalmologiste, hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Lausanne, Suisse



Christophe Zech

Ophthalmologiste, MD PhD, Centre ophtalmologique Kléber, Lyon

David A. Antonetti

Ophthalmologiste, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Michigan, Kellogg Eye Center, Ann Arbor, Michigan, États-Unis

Alice Blériot

Interne en ophtalmologie, CHU de Nantes, Nantes

Thomas Desmettre

Ophthalmologiste, Centre de rétine médicale, Marquette-Lez-Lille ; service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris

Leopold Schmetterer

Ophthalmologiste, department of clinical pharmacology, Medical university of Vienna, Centre for medical physics and biomedical engineering, Medical university of Vienna, Vienne, Autriche

Oudy Semoun

Ophthalmologiste, MD, service d'ophtalmologie du centre hospitalier intercommunal de Créteil, université Paris-Est Créteil, Créteil

Céline Terrada

Ophthalmologiste, ancien chef de clinique des hôpitaux, assistant des universités, Centre Roule Péretti, Neuilly-sur-Seine

Autres collaborateurs

Louis Arnould

Interne en ophtalmologie, CHU de Dijon, Dijon

Vittorio Capuano

Ophtalmologiste, MD, service d'ophtalmologie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, Université Paris-Est Créteil, Créteil

Elige Chbat

Biologiste, centre d'ophtalmologie Monticelli-Paradis, Marseille

Gabriel Coscas

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, émérite, service d'ophtalmologie, centre hospitalier intercommunal de Créteil et hôpital Henri Mondor, Créteil, Université Paris XII – Paris-Est Créteil

Patricia Crisanti-Lassiaz

Ophtalmologiste, directeur de recherche à l'Inserm, équipe physiopathologie des maladies rétinienne, innovations thérapeutiques, Inserm UMR 1138, Paris

Alejandra Daruich

Ophtalmologiste, chef de clinique, hôpital ophtalmique Jules-Gonin, université de Lausanne, Fondation Asile des aveugles, Lausanne, Suisse

Raphaëlle Després

Interne en ophtalmologie, Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris

Clément Dubois-Roussel

Interne en ophtalmologie des hôpitaux de Paris

Jean-Baptiste Ducloyer

Interne en ophtalmologie, CHU de Nantes

Stéphane Dumas

Ophtalmologiste, Nordrétine, hôpital privé la Louvière, Lille

Christine Fardeau

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, département d'ophtalmologie, centre de référence en maladies rares, département hospitalo-universitaire vision et handicaps, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Christian Hamel

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, Centre de référence maladies sensorielles génétiques, Université de Montpellier, CHU de Montpellier, Montpellier

Phuc LeHoang

Ophtalmologiste, professeur des universités-praticien hospitalier, département d'ophtalmologie, centre de référence en maladies rares ; département hospitalo-universitaire vision et handicaps, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris

Samuel Majzoub

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, ophtalmologie, explorations fonctionnelles, CHU de Tours, Tours ; Centre régional Basse Vision, Ballan-Miré

Nathalie Massamba

Ophtalmologiste, praticien hospitalier, département d'ophtalmologie, centre de référence en maladies rares ; département hospitalo-universitaire vision et handicaps, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris

Alexandre Matet

Ophtalmologiste, chef de clinique, hôpital ophtalmique Jules Gonin, Université de Lausanne, Fondation Aasile des aveugles, Lausanne, Suisse

Alexandra Mière

Ophtalmologiste, faisant fonction d'interne, service d'ophtalmologie, centre hospitalier intercommunal et hôpital Henri-Mondor, Créteil, université Paris XII – Paris-Est Créteil, Créteil

Matthieu Nardin

Ophtalmologiste, chef de clinique assistante, CHU de Strasbourg, Strasbourg

Melisa Picco

Ophtalmologiste, centre d'ophtalmologie Monticelli-Paradis, Marseille ; Fundacion Oftalmologica Argentina, Buenos Aires, Argentine

Alexandra Pierru

Ophtalmologiste, assistante spécialiste, service d'ophtalmologie du Pr Baudouin, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Constantin J. Pournaras

Ophtalmologiste, ancien professeur associé, faculté de médecine de Genève, Clinique d'ophtalmologie de COR-Colline, Groupe de recherche clinique du mémorial Rothschild, Genève, Suisse

Gerald Seidel

Ophtalmologiste, department of clinical pharmacology, Medical university of Vienna, department of ophthalmology, Medical university of Graz, Autriche

Alexandre Sellam

Interne, DES, centre hospitalier intercommunal de Créteil et hôpital Henri Mondor, Créteil, Université Paris XII – Paris-Est Créteil, Créteil

Mayer Srour

Ophtalmologiste, MD, service d'ophtalmologie du centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil

Fanny Tréchet

Interne en ophtalmologie, service d'ophtalmologie, CHU de Nancy, Nancy

Thierry Zhou

Ophtalmologiste, assistant chef de clinique, service d'ophtalmologie, Clinique universitaire d'ophtalmologie, CHU de Grenoble, Grenoble

Conflits d'intérêts

K. Angioi-Duprez	Novartis, Allergan
C. Arndt	Optos
S. Baillif	Allergan, Bayer, Novartis
A.P. Brézin	Abbvie, Allergan, Théa, Alcon
A. Bron	Allergan, Bausch & Lomb, Théa, Horus
V. Caillaux	Novartis, Bayer
C. Chiquet	Allergan, Bayer, Novartis, Théa
S.Y. Cohen	Alcon, Allergan, Bayer, Novartis, Théa
J. Conrath	Allergan, Bayer, Novartis
G. Coscas	Allergan, Bayer, Novartis
A. Couturier	Bayer, Novartis
C. Creuzot-Garcher	Alcon, Allergan, Bayer, Bausch & Lomb, Horus, Novartis, Roche, Théa, Zeiss
A. Darugar	Bayer, Novartis, Allergan, Horus, Théa
F. de Bats	Novartis, Bayer
C. Delcourt	Théa
M.-N. Delyfer	Alcon, Allergan, Bayer, Novartis, Second Sight
M.D. de Smet	Allergan, Thrombogenics, Alcon-Novartis, Bayer, Oxford Biomedica, NightStaRx, Preceyes, Sanofi, Santen, Eyevensys, Abbvie, Acata Therapeutics
F. Devin	Novartis-Alcon, Ophtotech, Bayer, Allergan, Théa, Zeiss
S. Dumas	Allergan, Bayer, Novartis, Roche
B. Dupas	Novartis, Allergan, Bayer
A. Erginay	Novartis, Bayer, Alimera
F. Fajnkuchen	Novartis, Bayer, Allergan
P.-H. Gabrielle	Bayer, Novartis
M. Gallice	Bayer, Novartis
D. Gaucher	Novartis, Bayer, Allergan, Ophtotech
A. Gioncanti-Aurégan	Novartis, Allergan, Bayer
J.-F. Girmens	Allergan, Bayer, Novartis
A. Glacet-Bernard	Novartis, Allergan, Bayer
V. Gualino	Novartis, Allergan, Bayer
C. Hamel	Biotech Horama
L. Kodjikian	Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Horus, Novartis, Roche, Théa
J.-F. Korobelnik	Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Horus, Novartis, Roche, Théa, Zeiss
V. Krivosic	Allergan, Novartis, Bayer
Y. Lemer	Pixium Vision, Novartis-Alcon, Allergan
N. Leveziel	Novartis, Bayer, Roche
P. Massin	Allergan, Novartis, Bayer, Alimera, Sanofi
M. Mauget-Fayssse	Bayer, Alcon, Novartis, Ophtotech
C. Meillon	Novartis, Allergan
S. Mrejen	Novartis, Bayer
S. Nghiem-Buffer	Novartis, Allergan, Bayer
M. Puech	Optovue, Novartis, Quantel Medical

G. Quentel	Novartis, Bayer, Roche
M.-B. Rougier	Bausch & Lomb, Roche, Bayer, Allergan, Novartis, Théa
M. Saleh	Novartis, Allergan, Bayer, Eyegene
E.H. Souied	Novartis, Bayer, Roche, Allergan
M. Streho	Novartis, Bayer, Allergan
S. Tick	Bayer, Novartis
C. Vignal-Clermont	Gensight
B. Wolff	Novartis, Roche, Alcon, Bayer
C. Zech	Alcon, Novartis

Préface

C'est avec grand plaisir que j'accède à la demande des professeurs Catherine Creuzot-Garcher et Pascale Massin de rédiger la préface de ce rapport sur les œdèmes maculaires. Je suis admiratif qu'elles aient accepté de traiter un sujet si vaste et si complexe.

En consultant PubMed, on retrouve plus de 7900 citations sur ce thème et plus de 8300 pour l'œdème maculaire cystoïde. Néanmoins, comme le fait remarquer Jean-Antoine Bernard, l'histoire de l'œdème maculaire est relativement récente. Il a fallu attendre l'invention de l'ophtalmoscope pour « lever les obstacles qui s'opposaient à l'examen des milieux profonds de l'œil » (Fallot, 1863).

Les ophtalmoscopes de Helmholtz et de ses successeurs, Czermak, Coccius, Anagnostakis ou Galezowski, ne permettaient pas, car monoculaires, une appréciation de l'œdème maculaire, mais bien des phénomènes qui l'accompagnent tels que les exsudats parfois disposés en étoile maculaire. L'ophtalmoscope binoculaire de Giraud-Teulon décrit en 1861, donc seulement 10 ans après la découverte de Helmholtz, ainsi que l'ophtalmoscope binoculaire de Laurence et Heisch de 1862 ne permettaient pas une analyse précise de la macula et n'ont pas connu un grand succès. L'analyse détaillée de l'œdème maculaire a débuté à la fin des années 1940 grâce aux améliorations apportées à la lampe à fente par Hans Goldmann et surtout à l'usage des verres de contact pour l'examen du fond d'œil.

Il est assez remarquable, que Duke-Elder, dans son monumental traité *System of Ophthalmology*, qui était la bible de l'ophtalmologie du temps où j'étais en formation à la fin des années 1960, ne consacrait que 4 pages du volume X à l'œdème maculaire. En fait, les premières descriptions précises de l'œdème maculaire sont dues à des ophtalmopathologues et il faut souligner ici le travail remarquable effectué par Bertha Klien.

Dans les années 1960, l'angiographie à la fluorescéine devient la technique incontournable pour l'étude des pathologies chorioretiniennes, en particulier les atteintes vasculaires. Les lentilles de Volk vont permettre l'examen du fond d'œil sans contact avec la cornée. Les clichés en autofluorescence mais surtout l'OCT (*optical coherence tomography*) vont révolutionner l'examen du fond d'œil en permettant non seulement d'objectiver les modifications d'épaisseur de la rétine et les rapports avec le vitré, mais également une analyse fine des différentes couches de la rétine et actuellement aussi de la choroïde. Les améliorations apportées à l'OCT, telles que l'OCT en face et surtout l'OCT-angiographie, permettent d'obtenir une visualisation des différentes couches des capillaires rétinien sans nécessiter l'injection intraveineuse de colorant. L'analyse détaillée des différentes couches rétinien aide à établir un pronostic fonctionnel du traitement proposé.

Parallèlement aux progrès de l'examen clinique de l'œdème maculaire, l'arsenal thérapeutique s'est nettement enrichi. Il y a à peine une vingtaine d'années, les seules possibilités de traitement de l'œdème maculaire étaient soit le traitement au laser, soit la corticothérapie en collyre, en injection sous-conjonctivale ou systémique. L'acétazolamide était conseillé dans certains œdèmes, surtout inflammatoires. L'approche intravitréenne avec les implants de cortisone (dexaméthasone et fluocinolone) et les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont véritablement révolutionné le traitement de l'œdème maculaire. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique gardent leur indication surtout dans les cas d'œdème maculaire associé aux dystrophies rétinien. L'œdème maculaire inflammatoire peut bénéficier des nouveaux traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Les indications de la chirurgie vitréorétinienne ont été plus clairement définies.

Toutes ces améliorations dans le diagnostic et le traitement vont de pair avec une meilleure connaissance de la physiopathologie de l'œdème maculaire. Celui-ci était précédemment considéré essentiellement comme la conséquence d'altérations des barrières hémato-rétiniennes interne et externe. Les mécanismes pathogéniques de l'œdème maculaire sont néanmoins nettement plus complexes. Il a été démontré l'importance de l'inflammation dans la genèse de l'œdème et donc des cellules microgliales qui jouent un rôle important dans les défenses immunitaires de la rétine. Lors de stress modéré, des mécanismes immunologiques d'adaptation, appelés « para-inflammation », permettent de maintenir l'homéostasie. Si le stress néanmoins devient chronique, la pathologie s'installe. L'accumulation de cellules microgliales activées dans l'espace sous-rétinien entretient et augmente l'œdème maculaire inflammatoire.

Reichenbach a étudié de façon méticuleuse les cellules de Müller. Celles-ci jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie rétinienne. Elles possèdent des canaux aqueux et potassiques permettant l'équilibre osmotique de la rétine.

Les fonctions des cellules ganglionnaires de Müller restent un vaste terrain d'étude. Ces dernières décennies, de nombreuses études ont été publiées sur le rôle du VEGF et des autres cytokines dans la genèse de l'œdème maculaire. L'OCT a également permis de mieux analyser le rôle du vitré.

La complexité des différents mécanismes impliqués dans l'œdème maculaire permet de comprendre que celui-ci ne peut être réduit à un simple épaissement de la rétine avec une baisse d'acuité visuelle consécutive.

L'œdème maculaire reste un problème thérapeutique majeur, en particulier dans le diabète et les occlusions veineuses rétiniennes. Il n'est donc pas surprenant qu'une partie importante de ce rapport décrit en détail les différents aspects cliniques et thérapeutiques de ces pathologies. Ensuite viennent les œdèmes inflammatoires, la DMLA, les pathologies de l'interface vitréomaculaire ainsi que les autres causes telles que la rétinopathie radique, les tumeurs du fond d'œil, les dystrophies rétiniennes, les télangiectasies ou les causes pédiatriques.

Ce rapport fournit une mise au point fort complète des différents aspects du problème. Il fait le point sur nos connaissances actuelles de la physiopathologie, de la clinique et du traitement de l'œdème maculaire. Les professeurs Creuzot-Garcher et Massin ont produit, avec l'aide de nombreux chercheurs et cliniciens qu'ils ont réunis et motivés, un ouvrage qui sera une référence. Qu'elles soient félicitées de même que leurs collaborateurs pour ce rapport qui fait honneur à la Société Française d'Ophtalmologie.

Jean-Jacques De Laey

C'est impossible, dit la Fierté
C'est risqué, dit l'Expérience
C'est sans issue, dit la Raison
Essayons, murmure le Cœur

William Arthur Ward

Il en faut peu pour être heureux, vraiment très peu pour être heureux...

Baloo, Le livre de la jungle
(paroles de Terry Gilkyson)

Avant-propos

Lorsque la Société Française d'Ophtalmologie nous fit l'honneur de nous confier la responsabilité du Rapport consacré à l'œdème maculaire, nous étions loin de penser qu'une telle aventure nous attendait. Le sujet nous passionnait, nous étions deux et nous étions prêtes à relever tous les défis !

À l'instar d'Erik Orsenna voyageant dans la langue française, nous nous apprêtions à voyager au pays de l'œdème maculaire. Aucune prétention en nous comparant à cet illustre académicien ! Juste une situation similaire nous amenant à voguer au gré du vent et de l'eau. Océan temporel : quelle évolution dans la définition de l'œdème et dans sa compréhension depuis sa première description ! Quelle progression dans les explorations et dans les traitements ! Océan de situations différentes qui se rassemblent pourtant autour d'une même conséquence : l'épaississement rétinien... Mais en même temps, combien de terres encore inexplorées dans cet océan de la connaissance nous rendant bien humbles avec des cartes encore à tracer...

Nous ne sommes pas parties seules pour une telle expédition ! L'ardeur de nos « quartiers-maîtres », Agnès Glacet-Bernard, Jean-François Korobelnik et Michel Weber, fut précieuse, nous aidant à ne pas perdre le nord pour terminer le voyage et à emmener avec nous tout notre équipage. L'équipage fait d'amis et experts de tous les pays visités, répondant sans relâche aux exigences des tâches à remplir, des nouvelles requêtes... Leur implication, leur dévouement nous ont permis de ramener de nombreuses illustrations, souvenirs de ce voyage. D'ailleurs quelle meilleure association que les images et la lumière au vent et à l'eau qui nous poussaient ?

Bien sûr, comme dans tout voyage, il y eut quelques coups de vents mais alors que nous arrivons au terme de notre périple, ce fut plutôt de belles bourrasques qui gonflèrent les voiles pour nous porter à bon port !

Pour être mené à bien, ce voyage a été accompagné avec bienveillance et efficacité par l'équipe restée à terre : la Société Française d'Ophtalmologie, notamment son bureau, son Conseil d'Administration et son équipe de permanents, les représentants d'Elsevier qui s'occupaient du ravitaillement, et puis ceux qui sont dans l'ombre, ceux qu'on ne voit pas : nos collaborateurs respectifs, palliant nos absences et nos manquements, sollicités sans relâche pour fournir images, cas cliniques, chapitres, etc., avec pour toute justification l'air grave de l'urgence disant : « C'est pour le Rapport... ». Et ceux enfin qui, depuis des années, paient un lourd tribut à notre passion du voyage : enfants, famille et amis, contraints d'accepter l'égoïsme de leurs « exploratrices » qui sacrifient leur peu de temps libre à la passion de la découverte.

Cet ouvrage est une nouvelle démonstration que le bonheur n'est pas au bout du chemin mais qu'il est le chemin. Nous espérons que vous saurez percevoir, au gré des pages relatant notre voyage, tout le bonheur que nous avons pris à partager cette belle expérience d'amitié.

Nous vous invitons à larguer les amarres et partir à la découverte du pays de l'œdème maculaire.

Catherine et Pascale

La vie intérieure c'est cela : c'est savoir que
la paix n'est pas dans le monde, mais dans le regard de paix
que nous portons sur le monde...

C'est savoir que la joie n'est jamais pour demain
mais pour aujourd'hui ou alors qu'elle ne sera pas.

C'est être convaincu que voir consiste dans l'acte de regarder,
savoir dans l'acte de comprendre, et tenir dans l'acte de s'abandonner...

Jacques Lusseyran, *Le Monde commence aujourd'hui*, Silène, 2012

Table des matières

Auteurs et collaborateurs	V
Autres collaborateurs	XII
Conflits d'intérêts	XIV
Préface	XVII
Avant-propos	XXI
Abréviations	XXXV
Table des compléments en ligne	XXXIX

CHAPITRE 1 – Œdèmes maculaires – historique	1
J.-A. BERNARD	

PARTIE I

Généralités sur les œdèmes maculaires

CHAPITRE 2 – Anatomie microscopique de la rétine et anatomopathologie des œdèmes maculaires	11
B. KANTELIP, E. FROUIN	
CHAPITRE 3 – Qu'est-ce qu'un œdème maculaire ?	19
C. CREUZOT-GARCHER, P. MASSIN	
CHAPITRE 4 – Physiopathologie générale des œdèmes maculaires	23
COORDONNÉ PAR P. MASSIN, R. TADAYONI	
1 – Introduction	23
R. TADAYONI	
2 – Barrière hémato-rétinienne interne	24
DA. ANTONETTI	
3 – Physiopathogénie de l'œdème maculaire : la barrière hémato-rétinienne externe	28
F. BEHAR-COHEN, A. DARUICH, A. MATET, P. CRISANTI-LASSIAZ	
4 – Mécanismes d'homéostasie et de cohésion de la rétine (rétine normale et altérations en cas d'œdème maculaire)	36
A. GIOCANTI-AURÉGAN	
5 – Conséquences de l'œdème sur la rétine	40
B. DUPAS	
6 – <i>Vascular endothelial growth factor</i> (VEGF) et autres cytokines : rôles dans l'œdème maculaire	48
X. GUILLONNEAU, F. SENNLAUB	
7 – Microglie et notion de para-inflammation dans l'œdème maculaire	54
M.D. DE SMET, P.-H. GABRIELLE	
8 – Rôle du vitré dans l'œdème maculaire	59
D. GAUCHER	

9 – Œdème maculaire et vision	63
M. STREHO	
10 – Flux sanguin et oxygénation rétinienne : liens avec l'œdème maculaire.....	70
C.-J. POURNARAS, J.-A. POURNARAS	
CHAPITRE 5 – Diagnostic clinique et explorations complémentaires	75
COORDONNÉ PAR C. CREUZOT-GARCHER	
1 – Diagnostic clinique.....	75
Signes fonctionnels dans l'œdème maculaire	75
F. BECQUET	
Mesure de l'acuité visuelle.....	77
V. GUALINO, C. DUBOIS-ROUSSEL	
Retentissement de l'œdème maculaire sur la qualité de vie	81
C. MEILLON	
Examen clinique.....	84
V. GUALINO, A. ERGINAY	
2 – Méthodes d'exploration	87
Explorations fonctionnelles	87
Vision des couleurs.....	87
J. LEID	
Sensibilité au contraste.....	89
Y. KAUFFMANN	
Micropérimétrie.....	93
P. KOEHRER	
Électrophysiologie, à l'exclusion de l'électrorétinogramme multifocal	96
I. AUDIO	
Électrorétinogramme multifocal	100
I. MEUNIER, S. MAJZOUB	
Imagerie	104
Photographies en couleurs, monochromatiques, large champ.....	104
C. ARNDT	
Autofluorescence dans l'œdème maculaire	108
M.-B. ROUGIER	
Angiographie à la fluorescéine.....	109
G. QUENTEL, C. CREUZOT-GARCHER	
Angiographie au vert d'indocyanine	118
G. QUERQUES, V. CAPUANO, O. SEMOUN, E.H. SOUIED	
Échographie.....	123
M. PUECH	
Tomographie en cohérence optique (OCT)	126
A. ERGINAY, D. GAUCHER	
OCT « en face »	136
F. DE BATS, B. WOLFF B, M. MAUGET-FAÏSSE	
L'angio-OCT : une révolution	138
F. COSCAS, A. MIERE, G. COSCAS, A. GLACET-BERNARD	
Optique adaptative et œdème maculaire	141
M. SALEH, M. PAQUES	
Perspectives en imagerie.....	144
G. SEIDEL, L. SCHMETTERER	
3 – Évaluation médico-économique.....	149
A.-C. BERTAUX	
CHAPITRE 6 – Thérapeutique générale	153
COORDONNÉ PAR M. WEBER	
1 – Rationnel pour les différentes approches thérapeutiques : principes généraux	153
M. WEBER	

2 – Modes de délivrance des principes actifs pour le segment postérieur de l'œil	154
F. BEHAR-COHEN	
3 – Différentes modalités thérapeutiques pharmacologiques	165
Corticoïdes	165
A. DARUGAR, M. WEBER	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	173
A. BLÉRIOT, M. WEBER	
<i>Anti-vascular endothelial growth factor</i>	179
M.-N. DELYFER	
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (collyre, oraux).....	187
I. AUDDO	
4 – Autres traitements : immunosuppresseurs, biothérapies, interféron α	192
C. COURET, B. BODAGHI	
5 – Modalités thérapeutiques physiques : laser et thérapie photodynamique.....	198
T. DESMETTRE	
6 – Modalités thérapeutiques chirurgicales : pourquoi la chirurgie améliorerait-elle l'œdème ?	205
Y. LEMER	
7 – Perspectives thérapeutiques dans l'œdème maculaire.....	208
S. BONNIN, M. WEBER	

PARTIE II

Les grandes étiologies des œdèmes maculaires

CHAPITRE 7 – Introduction : liste des étiologies	215
C. CREUZOT-GARCHER	
CHAPITRE 8 – Œdème maculaire diabétique	221
COORDONNÉ PAR P. MASSIN	
1 – Épidémiologie de l'œdème maculaire diabétique, facteurs de risque	221
C. DELCOURT, M.-N. DELYFER	
2 – Physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique.....	226
P. MASSIN, J.-A. POURNARAS	
3 – Diagnostic clinique de l'œdème maculaire diabétique	231
P. MASSIN, K. ANGIOI-DUPREZ	
4 – Imagerie et tests fonctionnels	237
Vision des couleurs.....	237
J. LEID	
Angiographie à la fluorescéine.....	239
P. MASSIN, S. DUMAS, A. ERGINAY	
Tomographie en cohérence optique (<i>optical coherence tomography</i> [OCT]).....	250
D. GAUCHER, A. ERGINAY, M. NARDIN	
Angio-OCT et œdème maculaire	262
A. COUTURIER	
Échographie	266
M. PUECH	
5 – Histoire naturelle de l'œdème maculaire diabétique.....	268
A. LECLEIRE-COLLET	
6 – Facteurs pronostiques dans l'œdème maculaire diabétique	275
B. DUPAS	
7 – Classification de la maculopathie diabétique	282
P. MASSIN	

8 – Formes cliniques	288
Œdème maculaire diabétique et grossesse.....	288
A. LECLEIRE-COLLET	
Œdème maculaire diabétique et chirurgie de la cataracte.....	290
A. GIOCANTI-AURÉGAN	
Photocoagulation panrétinienne et œdème maculaire	296
F. FAJNKUCHEN	
Œdème maculaire et rétinopathie diabétique floride	298
M. NARDIN, D. GAUCHER	
Œdème maculaire diabétique et facteurs systémiques.....	302
P. MASSIN	
9 – Diabète mitochondrial	307
P. MASSIN	
10 – Traitement.....	310
Traitement de l'œdème maculaire diabétique : facteurs systémiques et traitements médicamenteux.....	310
S. BAILLIF	
Laser et œdème maculaire diabétique	315
F. FAJNKUCHEN	
B. DUPAS	
Œdème maculaire diabétique et corticostéroïdes.....	325
J. CONRATH	
Anti-VEGF et VEGF-trap dans l'œdème maculaire diabétique	333
L. KODJIKIAN, D. BELLOCQ	
Vitrectomie dans l'œdème maculaire diabétique.....	347
Y. LEMER	
11 – Synthèse : schéma thérapeutique de l'œdème maculaire diabétique	352
P. MASSIN	
CHAPITRE 9 – Œdème maculaire des occlusions veineuses.....	357
COORDONNÉ PAR A. GLACET-BERNARD	
1 – Épidémiologie et facteurs de risque	357
J.-F. GIRMENS	
2 – Physiopathologie	361
A. PIERRU, J.-F. GIRMENS, M. PAQUES	
3 – Diagnostic clinique, évolution, classification	366
A. GLACET-BERNARD	
4 – Exploration.....	375
Explorations fonctionnelles : vision des couleurs.....	375
J. LEID	
Angiographie à la fluorescéine dans les occlusions veineuses rétinienne.....	376
A. GLACET-BERNARD	
Tomographie en cohérence optique	382
S. NGHIEM-BUFFET	
Angio-OCT.....	390
A. GLACET-BERNARD, F. COSCAS, A. MIÈRE, A. SELLAM	
5 – Facteurs pronostiques de l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétinienne.....	393
J.-F. GIRMENS	
6 – Traitement de l'œdème des occlusions veineuses de la rétine : indication, modalités, suivi, résultats.....	395
Stéroïdes et occlusions veineuses (triamcinolone et implant de dexaméthasone)	395
M. GALLICE, C. CHIQUET	
Anti-VEGF	400
M.-B. ROUGIER	
Traitement par photocoagulation au laser	404
K. ANGIOI-DUPREZ, F. TRÉCHOT, J.-B. CONART	

Traitements à visée vasculaire – hémodilution	408
A. GLACET-BERNARD	
Chirurgie dans l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétinienne	409
F. BECQUET	
7 – Place du traitement de l'œdème maculaire dans la prise en charge des occlusions veineuses rétinienne et algorithme thérapeutique	415
S. NGHIEM-BUFFET, A. GLACET-BERNARD	
8 – Pour conclure	419
A. GLACET-BERNARD	
CHAPITRE 10 – Œdème maculaire inflammatoire	421
COORDONNÉ PAR M. WEBER	
1 – Épidémiologie	421
D. MONNET	
2 – Œdème maculaire inflammatoire – physiopathogénie	427
M.-D. DE SMET	
3 – Œdème maculaire au cours des uvéites : clinique, bilan étiologique, tyndallomètre laser	432
E. CHAMPION, N. MASSAMBA, C. FARDEAU, P. LEHOANG, B. BODAGHI	
4 – Examens complémentaires	439
Rétinographies dans l'œdème maculaire inflammatoire	439
M.-B. ROUGIER	
Angiographie à la fluorescéine dans l'œdème maculaire inflammatoire	440
J.-B. DUCLOYER, M. WEBER	
Angiographie au vert d'indocyanine dans l'œdème maculaire inflammatoire	444
C. TERRADA	
OCT dans l'œdème maculaire inflammatoire	450
C. BONNET, D. MONNET	
OCT « en face » dans l'œdème maculaire inflammatoire	456
M. MAUGET-FAÏSSE, F. DE BATS, B. WOLFF	
5 – Œdèmes maculaires inflammatoires : les traitements et leurs effets secondaires	459
A.-P. BRÉZIN	
6 – Synthèse et algorithme thérapeutique	469
M. WEBER	
CHAPITRE 11 – Œdème maculaire postopératoire (dont syndrome d'Irvine-Gass)	471
COORDONNÉ PAR M. WEBER	
1 – Définition, épidémiologie, étiologies, physiopathogénie	471
T. ZHOU, C. CHIQUET	
2 – Diagnostic clinique et imagerie	475
B. WOLFF, F. DE BATS, M. MAUGET-FAÏSSE	
3 – Œdème maculaire postopératoire : traitement curatif et préventif	480
T.-J. WOLFENBERGER	
4 – Synthèse et algorithme du traitement des œdèmes maculaires postopératoires	487
M. WEBER	
CHAPITRE 12 – Œdème maculaire et DMLA	491
COORDONNÉ PAR J.-F. KOROBELNIK	
1 – Œdème intrarétinien et soulèvement rétinien dans la DMLA exsudative	491
O. SEMOUN, M. SROUR, E.-H. SOUIED	
2 – Les traitements : PDT, anti-VEGF, autres	500
N. LEVEZIEL	
3 – Ce qui n'est pas un œdème au cours de la DMLA	506
S.-Y. COHEN, B. WOLF	
CHAPITRE 13 – Œdème maculaire et pathologies de l'interface vitréomaculaire	513
COORDONNÉ PAR J.-F. KOROBELNIK	

1 – Œdèmes des membranes épimaculaires.	513
J.-P. BERROD	
2 – Syndrome de traction vitréomaculaire.	518
C. ZECH	
3 – L'œdème au cours des trous maculaires	523
M.-N. DELYFER	
CHAPITRE 14 – Autres causes d'œdème maculaire	533
COORDONNÉ PAR C. CREUZOT-GARCHER	
1 – Autres causes vasculaires.	533
Ischémie choroïdienne, toxémie gravidique et purpura thrombopénique.	
C. DESCHASSE, Y. KAUFFMANN	
Macro-anévrismes, hypertension artérielle.	536
S.-Y. COHEN	
Rétinopathie radique.	538
L. LUMBROSO-LE ROUIC	
Angiomatoses rétiniennes.	542
V. KRIVOSIC	
2 – Hémangiomes choroïdiens.	548
L. DESJARDINS	
3 – Œdème maculaire et tumeurs malignes : mélanomes uvéaux et métastases choroïdiennes	553
S. TICK	
4 – Œdème maculaire des dystrophies rétiniennes héréditaires	559
I. MEUNIER, C. HAMEL	
5 – Télangiectasies maculaires	565
V. KRIVOSIC	
6 – Chorioretinopathie séreuse centrale et dégénérescence maculaire cystoïde.	572
S. MREJEN	
7 – Œdème maculaire d'origine médicamenteuse.	576
L. KODJIKIAN, D. BELLOCQ	
8 – Œdème maculaire cystoïde de cause pédiatrique	581
F. METGE-GALATOIRE, R. DESPRÉAUX	
CHAPITRE 15 – Limites de l'œdème	587
COORDONNÉ PAR C. CREUZOT-GARCHER	
1 – Fovéoschisis myopique	587
F. DEVIN, E. CHBAT, C. DESCHASSE, Y. KAUFFMANN, M. PICCO	
2 – Myopie forte, macula bombée.	593
V. CAILLAUX, D. GAUCHER	
3 – Rétinoschisis juvénile lié à l'X et autres hérédo-dégénérescences.	598
Rétinoschisis juvénile lié à l'X	
F. METGE-GALATOIRE	
Autres hérédo-dégénérescences	605
I. AUDDO	
4 – Fossette colobomateuse de la papille	611
J.-B. CONART	
5 – Œdème intrarétinien et décollement séreux rétinien secondaire à la dysversion papillaire.	617
S.-Y. COHEN	
6 – Œdème maculaire microkystique et œdème maculaire par hypotonie.	619
A. BRON, C. VIGNAL, C. CREUZOT-GARCHER	
CHAPITRE 16 – Synthèse	625
C. CREUZOT-GARCHER, A. GLACET-BERNARD, J.-F. KOROBELNIK, P. MASSIN, M. WEBER	
Index	631

Table of contents

Authors and collaborators	V
Other collaborators	XII
Conflict of interest	XIV
Preface	XVII
Introduction	XXI
Abbreviations	XXXV
Online supplements table	XXXIX

CHAPTER 1 – Macular oedema – background	1
J.-A. BERNARD	

SECTION I

General points about macular oedema

CHAPTER 2 – Microscopic anatomy of the retina and anatomopathology of macular oedema	11
B. KANTELIP, E. FROUIN	
CHAPTER 3 – What is macular oedema?	19
C. CREUZOT-GARCHER, P. MASSIN	
CHAPTER 4 – General physiopathology of macular oedema	23
COORDINATED BY P. MASSIN, R. TADAYONI	
1 – Introduction	23
R. TADAYONI	
2 – Internal blood-retina barrier	24
D.A. ANTONETTI	
3 – Physiopathogenics of macular oedema: the external blood-retina barrier	28
F. BEHAR-COHEN, A. DARUICH, A. MATET, P. CRISANTI-LASSIAZ	
4 – Mechanisms of homeostasis and retinal cohesion (normal retina and changes in the case of macular oedema) ..	36
A. GIOCANTI-AURÉGAN	
5 – Consequences of oedema for the retina	40
B. DUPAS	
6 – Vascular endothelial growth factor (VEGF) and other cytokines: role in macular oedema	48
X. GUILLONNEAU, F. SENNLAUB	
7 – Microglia and signs of para-inflammation in macular oedema	54
M.D. DE SMET, P.-H. GABRIELLE	
8 – Role of the vitreous in macular oedema	59
D. GAUCHER	

9 – Macular oedema and vision	63
M. STREHO	
10 – Blood flow and retinal oxygenation: links to macular oedema	70
C.-J. POURNARAS, J.-A. POURNARAS	
CHAPTER 5 – Clinical diagnosis and additional investigations	75
COORDINATED BY C. CREUZOT-GARCHER	
1 – Clinical diagnosis	75
Functional symptoms in macular oedema	75
F. BECQUET	
Measurements of visual acuity	77
V. GUALINO, C. DUBOIS-ROUSSEL	
Effects of macular oedema on quality of life	81
C. MEILLON	
Clinical examination	84
V. GUALINO, A. ERGINAY	
2 – Investigation methods	87
Functional investigations	87
Colour vision	87
J. LEID	
Sensitivity to contrast	89
Y. KAUFFMANN	
Microperimetry	93
P. KOEHRER	
Electrophysiology, with the exception of multifocal electroretinogram	96
I. AUDDO	
Multifocal electroretinogram	100
I. MEUNIER, S. MAJZOUB	
Imaging	104
Colour, monochromatic, wide field photographs	104
C. ARNDT	
Autofluorescence in macular oedema	108
M.-B. ROUGIER	
Fluorescein angiography	109
G. QUENTEL, C. CREUZOT-GARCHER	
Indocyanin green angiography	118
G. QUERQUES, V. CAPUANO, O. SEMOUN, E.H. SOUIED	
Ultrasound	123
M. PUECH	
Optical coherence tomography (OCT)	126
A. ERGINAY, D. GAUCHER	
OCT « en face »	136
F. DE BATS, B. WOLFF B, M. MAUGET-FAÏSSE	
Angio-OCT: a revolution	138
F. COSCAS, A. MIERE, G. COSCAS, A. GLACET-BERNARD	
Adaptive optics and macular oedema	141
M. SALEH, M. PAQUES	
Perspectives in imaging	144
G. SEIDEL, L. SCHMETTERER	
3 – Medical-economic evaluation	149
A.-C. BERTAUX	
CHAPTER 6 – General therapeutics	153
COORDINATED BY M. WEBER	
1 – Rationale behind the various therapeutic approaches: general principles	153
M. WEBER	

2 – Methods of active ingredient delivery to the posterior segment of the eye.....	154
F. BEHAR-COHEN	
3 – Different pharmacological therapeutic modalities.....	165
Corticosteroids	165
A. DARUGAR, M. WEBER	
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	173
A. BLÉRIOT, M. WEBER	
Anti-vascular endothelial growth factor.....	179
M.-N. DELYFER	
Carbonic anhydrase inhibitors (drops, oral).....	187
I. AUDDO	
4 – Other treatments: immunosuppressants, biotherapy, interferon α	192
C. COURET, B. BODAGHI	
5 – Physical therapeutic modalities: laser and photodynamic therapy.....	198
T. DESMETTRE	
6 – Surgical therapeutic modalities: why should surgery improve oedema?.....	205
Y. LEMER	
7 – Therapeutic perspectives in macular oedema	208
S. BONNIN, M. WEBER	

SECTION II

Major aetiologies in macular oedemas

CHAPTER 7 – Introduction: list of aetiologies	215
C. CREUZOT-GARCHER	
CHAPTER 8 – Diabetic macular oedema.....	221
COORDINATED BY P. MASSIN	
1 – Epidemiology of diabetic macular oedema, risk factors.....	221
C. DELCOURT, M.-N. DELYFER	
2 – Physiopathology of diabetic macular oedema.....	226
P. MASSIN, J.-A. POURNARAS	
3 – Clinical diagnosis of diabetic macular oedema.....	231
P. MASSIN, K. ANGIOI-DUPREZ	
4 – Imaging and functional tests	237
Colour vision	237
J. LEID	
Fluorescein angiography.....	239
P. MASSIN, S. DUMAS, A. ERGINAY	
Optical coherence tomography [OCT].....	250
D. GAUCHER, A. ERGINAY, M. NARDIN	
Angio-OCT and macular oedema	262
A. COUTURIER	
Ultrasound.....	266
M. PUECH	
5 – Natural history of diabetic macular oedema	268
A. LECLEIRE-COLLET	
6 – Prognostic factors in diabetic macular oedema.....	275
B. DUPAS	
7 – Classification of diabetic maculopathy	282
P. MASSIN	

8 – Clinical forms	288
Diabetic macular oedema and pregnancy	288
A. LECLEIRE-COLLET	
Diabetic macular oedema and cataract surgery	290
A. GIOCANTI-AURÉGAN	
Panretinal photocoagulation and macular oedema	296
F. FAJNKUCHEN	
Macular oedema and florid diabetic retinal disease	298
M. NARDIN, D. GAUCHER	
Diabetic macular oedema and systemic factors	302
P. MASSIN	
9 – Mitochondrial diabetes	307
P. MASSIN	
10 – Treatment	310
Treatment of diabetic macular oedema: systemic factors and drug treatment	310
S. BAILLIF	
Laser and diabetic macular oedema	315
F. FAJNKUCHEN, B. DUPAS	
Diabetic macular oedema and corticosteroids	325
J. CONRATH	
Anti-VEGF and VEGF-trap in diabetic macular oedema	333
L. KODJIKIAN, D. BELLOCQ	
Vitreectomy in diabetic macular oedema	347
Y. LEMER	
11 – Synthesis: therapeutic regimen for diabetic macular oedema	352
P. MASSIN	
CHAPTER 9 – Macular oedema in venous occlusion	357
COORDINATED BY A. GLACET-BERNARD	
1 – Epidemiology and risk factors	357
J.-F. GIRMENS	
2 – Physiopathology	361
A. PIERRU, J.-F. GIRMENS, M. PAQUES	
3 – Clinical diagnosis, development, classification	366
A. GLACET-BERNARD	
4 – Investigation	375
Functional investigations: colour vision	375
J. LEID	
Fluorescein angiography in retinal venous occlusions	376
A. GLACET-BERNARD	
Optical coherence tomography	382
S. NGHIEM-BUFFET	
Angio-OCT	390
A. GLACET-BERNARD, F. COSCAS, A. MIÈRE, A. SELLAM	
5 – Prognostic factors in macular oedema in retinal venous occlusion	393
J.-F. GIRMENS	
6 – Treatment of oedema in retinal venous occlusion: indication, modalities, follow-up, results	395
Steroids and venous occlusions (triamcinolone and dexamethasone implant)	395
M. GALLICE, C. CHIQUET	
Anti-VEGF	400
M.-B. ROUGIER	
Treatment by laser photocoagulation	404
K. ANGIOI-DUPREZ, F. TRÉCHOT, J.-B. CONART	

Vascular-targeting treatment – haemodilution	408
A. GLACET-BERNARD	
Surgery in retinal venous occlusion macular oedema	409
F. BECQUET	
7 – Role of macular oedema treatment in the management of retinal venous occlusions and therapeutic algorithm	415
S. NGHIEM-BUFFET, A. GLACET-BERNARD	
8 – In conclusion	419
A. GLACET-BERNARD	
CHAPTER 10 – Inflammatory macular oedema	421
COORDINATED BY M. WEBER	
1 – Epidemiology	421
D. MONNET	
2 – Inflammatory macular oedema – physiopathogenics	427
M.-D. DE SMET	
3 – Macular oedema in the course of uveitis: clinical aspects, aetiological profile, laser tyndallometer	432
E. CHAMPION, N. MASSAMBA, C. FARDEAU, P. LEHOANG, B. BODAGHI	
4 – Additional examinations	439
Retinophotography in inflammatory macular oedema	439
M.-B. ROUGIER	
Fluorescein angiography in inflammatory macular oedema	440
J.-B. DUCLOYER, M. WEBER	
Indocyanin green angiography in inflammatory macular oedema	444
C. TERRADA	
OCT in inflammatory macular oedema	450
C. BONNET, D. MONNET	
OCT « en face » in inflammatory macular oedema	456
M. MAUGET-FAÏSSE, F. DE BATS, B. WOLFF	
5 – Inflammatory macular oedema: treatments and their side effects	459
A.-P. BRÉZIN	
6 – Synthesis and therapeutic algorithm	469
M. WEBER	
CHAPTER 11 – Postoperative macular oedema (including Irvine-Gass syndrome)	471
COORDINATED BY M. WEBER	
1 – Definition, epidemiology, aetiologies, physiopathogenics	471
T. ZHOU, C. CHIQUET	
2 – Clinical diagnosis and imaging	475
B. WOLFF, F. DE BATS, M. MAUGET-FAÏSSE	
3 – Postoperative macular oedema: curative and preventive treatment	480
T.-J. WOLFENBERGER	
4 – Synthesis and treatment algorithm of postoperative macular oedemas	487
M. WEBER	
CHAPTER 12 – Macular oedema and AMD	491
COORDINATED BY J.-F. KOROBELNIK	
1 – Intraretinal oedema and retinal removal in wet AMD	491
O. SEMOUN, M. SROUR, E.-H. SOUIED	
2 – Treatment: PDT, anti-VEGF, other	500
N. LEVEZIEL	
3 – What is not an oedema in the course of AMD	506
S.-Y. COHEN, B. WOLF	
CHAPTER 13 – Macular oedema and diseases of the vitreomacular interface	513
COORDINATED BY J.-F. KOROBELNIK	

1 – Oedemas of the epimacular membranes	513
J.-P. BERROD	
2 – Vitreomacular traction syndrome	518
C. ZECH	
3 – Oedema in the course of macular holes	523
M.-N. DELYFER	
CHAPTER 14 – Other causes of macular oedema	533
COORDINATED BY C. CREUZOT-GARCHER	
1 – Other vascular causes	533
Choroidal ischemia, eclampsia and thrombocytopenic purpura	533
C. DESCHASSE, Y. KAUFFMANN	
Macro-aneurysm, Arterial hypertension	536
S.-Y. COHEN	
Radial retinopathy	538
L. LUMBROSO-LE ROUIC	
Retinal angiomatosis	542
V. KRIVOSIC	
2 – Choroidal haemangiomas	548
L. DESJARDINS	
3 – Macular oedema and malignant tumours: uveal melanomas and choroidal metastases	553
S. TICK	
4 – Hereditary retinal dystrophy macular oedema	559
I. MEUNIER, C. HAMEL	
5 – Macular telangiectasia	565
V. KRIVOSIC	
6 – Central serous chorioretinopathy and cystoid macular degeneration	572
S. MREJEN	
7 – Drug-related macular oedema	576
L. KODJIKIAN, D. BELLOCQ	
8 – Cystoid macular oedema with a paediatric cause	581
F. METGE-GALATOIRE, R. DESPRÉAUX	
CHAPTER 15 – Limits of oedema	587
COORDINATED BY C. CREUZOT-GARCHER	
1 – Myopic foveoschisis	587
F. DEVIN, E. CHBAT, C. DESCHASSE, Y. KAUFFMANN, M. PICCO	
2 – Severe myopia, distorted macula	593
V. CAILLAUX, D. GAUCHER	
3 – X-linked juvenile retinoschisis and other hereditary degenerations	598
X-linked juvenile retinoschisis	598
F. METGE-GALATOIRE	
Other hereditary degenerations	605
I. AUDDO	
4 – Optic nerve pits	611
J.-B. CONART	
5 – Intraretinal oedema and serous retinal detachment secondary to optic nerve pits	617
S.-Y. COHEN	
6 – Microcystic macular oedema and macular oedema by hypotonia	619
A. BRON, C. VIGNAL, C. CREUZOT-GARCHER	
CHAPTER 16 – Synthesis	625
C. CREUZOT-GARCHER, A. GLACET-BERNARD, J.-F. KOROBELNIK, P. MASSIN, M. WEBER	
Index	631

Abréviations

2RT	<i>retinal rejuvenation therapy</i>	CG	cellules ganglionnaires
AAO	American Academy of Ophthalmology	CGM	cellules gliales de Müller
AAV	<i>adeno associated virus</i>	CLIC4	<i>chloride intracellular channel 4</i>
AC	anhydrase carbonique	CMV	cytomégalovirus
ACR	anastomose choroïdienne	CO2	dioxyde de carbone
ACTH	<i>adrenocorticotrophic hormone</i>	COST line	<i>cone outer segment tip line</i>
ADME	absorption, distribution, métabolisme, élimination	COX	cyclo-oxygénase
ADN	acide désoxyribonucléique	CPE	couche plexiforme externe
AF	angiographie à la fluorescéine	CRSC	choriorétinopathie séreuse centrale
AF	autofluorescence	cSLO	<i>confocal scanning laser ophthalmoscopy</i>
AFB	aflibercept	CSME	<i>clinically significant macular edema</i>
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien	CX3CR1	<i>CX3C chemokine receptor 1</i>
AIS	anti-inflammatoire stéroïdien	CVOS	Central Vein Occlusion Study
AJI	arthrite juvénile idiopathique	DA	dyschromatopsie acquise
ALFEDIAM	Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques	DARPinS	<i>designed ankyrin repeat proteins</i>
AMIR	anomalie microvasculaire intrarétinienne	DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
AMM	autorisation de mise sur le marché	DEP	décollement de l'épithélium pigmentaire
AMP	adénosine monophosphate	DEX	dexaméthasone
AMPPE	<i>acute multifocal placoid pigment epitheliopathy</i>	DMC	dégénérescence maculaire cystoïde
Ang1	angiopoïétine 1	DMLA	dégénérescence maculaire liée à l'âge
Ang2	angiopoïétine 2	DONFL	<i>dissociation of optic nerve fiber layer</i>
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	DPV	décollement postérieur du vitré
AO	atrophie optique	DR	décollement de rétine
aPKC	<i>atypical protein kinase C</i>	DRCRnet	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
APT	<i>Antiplatelet Trialists' Collaboration</i>	DRIL	<i>disorganisation of retinal inner layers</i>
AQP	aquaporine	DSR	décollement séreux rétinien
ARN	acide ribonucléique	EDI-OCT	<i>enhanced depth imaging-optical coherence tomography</i>
ARNm	acide ribonucléique messenger	EFR	épreuves fonctionnelles respiratoires
ASMR	amélioration du service médical rendu	EI	effet indésirable
ATF	<i>activating transcription factor</i>	ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ATP	adénosine 5'-triphosphate	EMC	épaisseur maculaire centrale
ATU	autorisation temporaire d'utilisation	EMD	épaississement maculaire diffus
AV	acuité visuelle	EME	évaluation médico-économique
AVM	adhésion vitréomaculaire	EOG	électro-oculogramme
AZOOOR	<i>acute zonal occult outer retinopathy</i>	EP	épithélium pigmentaire
BAV	baisse d'acuité visuelle	EPC	épaississement péricentral
Best-1	bestrophine-1	EPC	<i>endothelial progenitor cell</i>
bFGF	<i>basic fibroblast growth factor</i>	EPR	épithélium pigmentaire de la rétine
BHA	barrière hémato-aqueuse	ERC	épaisseur rétinienne centrale
BHR	barrière hémato-rétinienne	ERG	électrorétinogramme
BHR_e	barrière hémato-rétinienne externe	ERGmf	électrorétinogramme multifocal
BHR_i	barrière hémato-rétinienne interne	ESCS	Enhanced S Cone Syndrome
BREC	<i>bovine retinal endothelial cells</i>	ET-1	endothéline 1
BVOS	Branch Vein Occlusion Study	ETA	<i>endothelin A</i>
BVZ	bévacizumab	ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
C3F8	perfluoropropane	FA	<i>fluorescein angiography</i>
CAV-1	caveolin-1	FAF	<i>fundus autofluorescence</i>
CCL2	<i>chemokine ligand 2</i>	FAME	<i>Fluocinolone Acetonide for diabetic Macular Edema</i>
CD	<i>cluster of differentiation</i>	FAMOUS	<i>Fluocinolone Acetonide in huMan aqueOUS</i>
CDI-OCT	<i>combined depth imaging-optical coherence tomography</i>	FC	fossette colobomateuse
CFSR	Club francophone des spécialistes de la rétine	FD-OCT	<i>frequency domain-optical coherence tomography</i>
		FDA	Food and Drug Administration
		FDML	<i>Fourier domain mode locking</i>

FFM	Fédération France Macula	MAR	<i>minimum angle of resolution</i>
FGF	<i>fibroblast growth factor</i>	MB	macula bombée
FIELD	<i>Fenofibrate Intervention And Event Lowering In Diabetes</i>	MC	mélanome choroïdien
FITC	<i>fluorescein isothiocyanate</i>	MCP	<i>monocyte chemoattractant protein</i>
FO	fond d'œil	MCT	monocarboxylate transporter
FSMF	fovéoschisis du myope fort	MEK	<i>mitogen-activated protein kinase enzyme</i>
GABA	acide γ -aminobutyrique	MEM	membrane épimaculaire
GAG	glycosaminoglycane	MER	membrane épirétinienne
GFAP	<i>glial fibrillary acidic protein</i>	mETDRS	ETDRS modifié
GDNF	<i>glial cell line-derived neurotrophic factor</i>	MICI	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
GNV	glaucome néovasculaire	MIDD	<i>maternally inherited diabetes and deafness</i>
GR	<i>glucocorticoid receptor</i>	MIM	<i>mendelian inheritance in man</i>
GS	glutamine synthétase	MIVI-TRUST	<i>Microplasmin for IntraVitreous Injection–Traction Release withoUt Surgical Treatment</i>
HAS	Haute Autorité de santé	MLE	membrane limitante externe
HbA1c	hémoglobine glyquée	MLI	membrane limitante interne
HCR	hémangiome capillaire rétinien	MMG	<i>mild macular grid</i>
HDL	<i>high density lipoprotein</i>	MMP	métalloprotéinase matricielle
He-Ne	hélium-néon	MPC-1	<i>monocyte chemotactic protein-1</i>
HIF	<i>hypoxia inducible factor</i>	MPM	métalloprotéinase matricielle
HIV	hémorragie intravitréenne	MTHFR	méthyltétrahydrofolate réductase
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>	MUST	<i>multicenter uveitis steroid treatment</i>
HRA®	Heidelberg Retina Angiograph®	N-CAM	<i>neural cell adhesion molecule</i>
HTA	hypertension artérielle	Nd:YAG	<i>neodymium-doped yttrium aluminium garnet</i>
IAC	inhibiteur de l'anhydrase carbonique	NEI-VFQ-25	National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire
IC	intervalle de confiance	NRT	nécrolyse épidermique toxique
ICAM	<i>intercellular adhesion molecule</i>	NFκB	nuclear factor-kappa B
ICG	<i>indocyanine green</i>	NFS	numération formule sanguine
ICGA	<i>indocyanine green angiography</i>	NI	nucléaire interne
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion	NK	<i>natural killer</i>
IFN	interféron	NO	neuropathie optique
Ig	immunoglobuline	NO	<i>nitric oxide</i> (monoxyde d'azote)
IGF-1	<i>insulin-like growth factor-1</i>	NOR	neurotomie optique radiaire
IL	interleukine	NVC	néovaisseau choroïdien
INL	<i>inner nuclear layer</i>	NVO	néovaisseau occulte
IR	infrarouge	NVV	néovaisseau visible
IRM	imagerie par résonance magnétique	NYHA	New York Heart Association
IRS	inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	OA	optique adaptative
IRVAN	<i>idiopathic retinitis, vasculitis, aneurysms and neuroretinitis</i>	OBVR	occlusion d'une branche veineuse rétinienne
IS-OS	<i>inner and outer segment junction</i>	OCT	<i>optical coherence tomography</i> (tomographie par cohérence optique)
ISI	<i>ischemic index</i>	OCTA	OCT-angiographie
ISVEC	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision	OD	œil droit
IV	intraveineuse	ODG	œil droit et gauche
IVL	intraveineuse lente	OG	œil gauche
IVT	injection intravitréenne	OM	œdème maculaire
IVTSG	International Vitreomacular Traction Study Group	OMC	œdème maculaire cystoïde
JAM	<i>junctional adhesion molecules</i>	OMCS	œdème maculaire cliniquement significatif
K+	ion potassium	OMD	œdème maculaire diabétique
Kir	<i>K⁺-inwardly rectifying channels</i>	OMM	œdème maculaire microkystique ou microkystique de la macula
LAF	lampe à fente	OMS	Organisation mondiale de la santé
LAVA	<i>long acting anti-VEGF anticorps</i>	OMV	œdème maculaire des occlusions veineuses
LBA	lavage bronchioloalvéolaire	OPL	<i>outer plexiform layer</i>
LCR	liquide céphalorachidien	OR	<i>odds ratio</i>
LCP	lit capillaire profond	OVCR	occlusion de la veine centrale de la rétine
LCS	lit capillaire superficiel	OVHC	occlusion veineuse hémicentrale
LDL	<i>low density lipids</i>	OVHR	occlusion veineuse hémisphérique rétinienne
LI	limitante interne	OVR	occlusion veineuse rétinienne
Lp(a)	lipoprotéine (a)	PA	principe actif
MA	macro-anévrisme	PAF	<i>platelet-activating factor</i>
mac tel	télangiectasies maculaires	PAI-1	plasminogène-1
MacDQoL	Macular Disease Quality of Life questionnaire	PAMM	<i>paracentral acute middle maculopathy</i>
MAVC	meilleure acuité visuelle corrigée		

Par	<i>partitioning defective</i>	RR	rétinopathie radique
PAS	<i>periodic acid Schiff</i>	RR	risque relatif
PASCAL®	<i>PATtern SCAnning Laser®</i>	rTPA	<i>recombinant tissue plasminogen activator</i>
PCA	ponction de chambre antérieure	RTU	recommandation temporaire d'utilisation
PCL	polycaprolactone	RVA	<i>retinal vessel analyser</i>
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>	SAVE	<i>sirolimus as therapeutic approach uveitis study</i>
PDS	<i>port delivery system</i>	SD	standard deviation
PDT	<i>photodynamic therapy</i>	SD-OCT	<i>spectral-domain optical coherence tomography</i>
PE	plexiforme externe	SEP	sclérose en plaques
PEDF	<i>pigment epithelium derived factor</i>	SF6	hexafluorure de soufre
PEDGF	<i>pigment epithelium-derived growth factor</i>	SFO	Société française d'ophtalmologie
PERG	<i>pattern ERG</i>	SECRET	<i>small infarction of cochlear retinal and encephalic tissues</i>
PEV	potentiels évoqués visuels	siRNA	<i>small interfering RNA</i>
PGA	polyglycolique acide	SLO	<i>scanning laser ophthalmoscopy</i>
PGE	prostaglandines	SMR	service médical rendu
PHP	périmétrie par hyperacuité préférentielle	STAT3	<i>signal transducer and activator of transcription factor 3</i>
PI	plexiforme interne	STVM	syndrome de traction vitréomaculaire
PIC	<i>punctual internal choroidite</i>	SUN	Standardization Uveitis Nomenclature
PIO	pression intra-oculaire	TA	triamcinolone
PKC	protéine kinase C	TDM	tomodensitométrie
PKC-ζ	protéine kinase C-zeta	TD-OCT	<i>time-domain-optical coherence tomography</i>
PKE	phacoémulsification	TGF	<i>transforming growth factor</i>
PLA	polylactique acide	TI	<i>tight junctions</i>
PIGF	<i>placental growth factor</i>	TLR	<i>toll-like receptor</i>
PLGA	polylactique-co-glycolique acide	TM	trou maculaire
PLVAP	<i>plasmalemma vesicle associated protein</i>	TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
PPAR	<i>peroxisome proliferator-activated receptor agonist</i>	TPHA	<i>treponema pallidum haemagglutinations assay</i>
PPm	pression de perfusion moyenne	TVM	traction vitréomaculaire
PPR	photocoagulation panrétinienne	TVPR	tumeur vasoproliférative rétinienne
POE	poly-ortho-esters	UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
PRL	<i>preferred retinal locus</i>	URI	uvéite de reconstitution immunitaire (rayonnement) ultraviolet
PRME	programme de recherche médico-économique	UV	(rayonnement) ultraviolet
PRN	pro renata	VDRL	<i>venereal disease research laboratory</i>
PVA–EVA	polyvinyl alcohol–ethylene-vinyl acetate	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
QALY	<i>quality-adjusted life year</i>	VE-PTP	<i>vascular endothelial-protein tyrosine phosphatase</i>
QDV	qualité de vie	VFQ-25	Visual Function Questionnaire 25
RAP	prolifération angiomateuse rétinienne	VHL	von Hippel-Lindau
RBX	ruboxistaurine	VIH	virus de l'immunodéficience humaine
RBZ	ranibizumab	VKH	Vogt-Koyanagi-Harada
RD	rétinopathie diabétique	VPC	vasculopathie polypoïdale choroïdienne
RDF	rétinopathie diabétique floride	VPI	vasculopathie polypoïdale idiopathique
RDNP	rétinopathie diabétique non proliférante	WESDR	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy
RDP	rétinopathie diabétique proliférante	YAG	<i>yttrium aluminium garnet</i>
RMO	référence médicale opposable	ZAC	zone avasculaire centrale
RNA	<i>ribonucleic acid</i>	ZO	<i>zonula occludens</i>
RNFL	<i>retinal nerve fiber layer</i>		
ROP	rétinopathie des prématurés		
RP	rétinopathie pigmentaire		

Table des compléments en ligne

Les compléments en ligne peuvent être consultés aux adresses :
<http://www.sfo.asso.fr/>
<http://em-consulte.com/e-complement/474949>

Chapitre 4

eFig. 4-1

Effet de l'hypoxie et du VEGF en présence d'acide α -lipoïque (LA) sur la distribution intercellulaire de la protéine *zonula occludens 1* (ZO-1).

eFig. 4-2

Mise en évidence de l'occludine au niveau de l'endothélium de la BHR interne chez le rat normal et suite à une occlusion expérimentale d'une branche veineuse.

Chapitre 5

eFig. 5-1

Imagerie multimodale d'un œdème maculaire lié à une occlusion de la veine centrale de la rétine.

eFig. 5-2

Angio-OCT AngioVue® du même patient.

eFig. 5-3

Imagerie multimodale d'un œdème maculaire lié à une occlusion d'une branche veineuse temporale inférieure en angiographie à la fluorescéine, OCT B-scan.

eFig. 5-4

Angio-OCT AngioVue® de la même patiente.

eFig. 5-5

Imagerie multimodale d'une occlusion hémicentrale inférieure avec angiographie à la fluorescéine et SD-OCT.

eFig. 5-6

Angio-OCT AngioVue® du même patient.

eFig. 5-7

Imagerie multimodale chez un patient diabétique.

eFig. 5-8

Angio-OCT AngioVue®.

Chapitre 8

eFig. 8-1

Œdème focal localisé.

eFig. 8-2

Œdème maculaire focal associé à un faible épaissement rétinien.

eFig. 8-3

Ischémie maculaire.

eFig. 8-4

Rubéose irienne.

eFig. 8-5

Néovaisseaux prérétiniens.

eFig. 8-6

Nodule cotonneux.

eFig. 8-7

Angiographie à la fluorescéine et OCTA d'une rétinopathie diabétique non proliférante sévère.

eFig. 8-8

Angiographie à la fluorescéine et OCTA d'une rétinopathie diabétique proliférante traitée par photocoagulation panrétinienne.

eFig. 8-9

Évolution spontanée (suivi pendant 20 mois) d'un œdème maculaire non traité chez un patient diabétique de type 1, déjà traité par panphotocoagulation rétinienne.

eFig. 8-10

Évolution spontanée (suivi pendant 3 ans) d'un œdème maculaire focal minime non traité chez un patient diabétique de type 2.

eFig. 8-11

Évolution spontanée d'un œdème maculaire focal modéré non traité chez un patient diabétique de type 2.

eFig. 8-12

Œdèmes maculaires diabétiques minime et modéré chez un même patient.

eFig. 8-13

Patiente diabétique de type 1, avec un diabète ancien mal équilibré, enceinte de 3 mois, présentant une rétinopathie diabétique proliférante sévère en cours de photocoagulation rétinienne en urgence.

eFig. 8-14

Œdème maculaire infraclinique après PPR.

eFig. 8-15

Aggravation transitoire d'un œdème maculaire au cours de la PPR.

eFig. 8-16

Traitement par anti-VEGF d'un œdème maculaire avant PPR.

eFig. 8-17

Exemple d'évolution dramatique de la rétinopathie diabétique floride chez une jeune femme de 23 ans.

eFig. 8-18

Photographie du fond d'œil d'une rétinopathie diabétique floride.

eFig. 8-19

Exemple d'un œil atteint de rétinopathie diabétique floride.

eFig. 8-20

Rétinopathie hypertensive compliquant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère.

eFig. 8-21

Œdème focal.

eFig. 8-22

À gauche : macro-anévrisme bien visible sur l'image « en face » mais non visible sur l'angiogramme du lit capillaire superficiel. À droite : macro-anévrisme bien visible sur l'image « en face » et très légèrement visible sur l'angiogramme du lit capillaire profond.

eFig. 8-23

Œdème maculaire diabétique traité par triamcinolone.

eFig. 8-24

Vitrectomie pour œdème maculaire diabétique en alternative au traitement par anti-VEGF.

eCas clinique 8-1

Évolution d'un œdème maculaire diabétique pendant la grossesse.

eCas clinique 8-2

Traitement d'un œdème maculaire diabétique en vue de la chirurgie de la cataracte.

Chapitre 10

eFig. 10-1

Épaississement périfovéaire en lien avec une uvéite intermédiaire (acuité visuelle : 1,0, Parinaud 2).

eFig. 10-2

Épaississement maculaire diffus se caractérisant par un profil d'apparence normale, l'absence de fluide intra- ou sous-rétinien mais la présence d'une épaisseur centrale et péricentrale augmentée.

eFig. 10-3

Œdème maculaire diffus caractérisé par la présence de fluide intrarétinien et un épaississement anormal de la rétine.

eFig. 10-4

Œdèmes maculaires cystoïdes avec œdème intra-rétinien et logettes cystoïdes compliquant une uvéite intermédiaire.

eFig. 10-5

Décollement séreux rétinien chez une patiente ayant une rétinopathie de Birdshot.

eFig. 10-6

OCT dans le cadre d'une uvéite intermédiaire chronique.

eFig. 10-7

Vascularites occlusives du pôle postérieur dans le cadre d'une maladie de Behçet.

eFig. 10-8

Toxoplasmose maculaire.

Chapitre 15

eCas clinique 15-1

Femme âgée de 43 ans présentant une baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit à 0,4.

Œdèmes maculaires – historique

HISTOIRE D'EAU DE LA MACULA

J.-A. BERNARD

L'œdème maculaire n'a été reconnu que récemment, avec l'ère moderne. Les anciens ne disposaient que de globes d'autopsie et la notion même d'œdème maculaire était totalement absente de leurs préoccupations cliniques. L'histoire de cet œdème n'a trouvé sa place qu'avec la possibilité d'examiner la rétine *in vivo*. Or, l'examen du fond d'œil (FO) ne fut réalisable qu'avec l'invention de l'ophtalmoscope, dont les premiers exemplaires n'apparurent qu'à la deuxième moitié du XIX^e siècle [1, 2]. Et encore, ce fut seulement 100 ans plus tard, à la fin de la Deuxième Guerre mondiale, à partir de 1945, que grâce aux progrès de la biomicroscopie du FO, débuta réellement l'analyse méthodique du FO. Cependant, l'évaluation précise de celui-ci et son dépistage à un stade initial sont restés ardu jusqu'à l'apparition, depuis à peine 20 ans, de méthodes d'imagerie complètement nouvelles. L'« histoire d'eau » de la macula a été rythmée par les avancées technologiques qui ont permis de prouver l'existence de l'œdème maculaire, de le quantifier, de suivre avec précision les résultats du traitement, etc. Dans ce théâtre où s'agitent les multiples acteurs qui font la vie et, malheureusement aussi, la souffrance maculaire, la technologie est effectivement devenue reine, mais le décideur opérationnel reste, encore et toujours, le médecin.

Histoire de l'œdème non ophtalmologique

« Il (elle) a les chevilles qui gonflent ! »

Historiquement, le « gonflement œdémateux systémique » a été reconnu très tôt par nos ancêtres médecins (Hippocrate, Avicenne, etc.), lorsque l'œdème frappe des zones décollables, telles la région périorbitaire, ou les membres inférieurs. C'est au niveau des jambes, dans la région pré-tibiale, qu'a été décrit le signe du godet : persistance en creux de l'empreinte de la pression du doigt du clinicien qui, localement, a repoussé l'œdème, par déplétion mécanique d'une zone de l'espace extracellulaire.

L'œdème peut se généraliser et entraîner un épanchement pleural ou péritonéal, voire péricardique, quand les tissus œdémateux, saturés d'eau, ne peuvent plus éponger le trop-plein de liquide et que se forment des cavités qui sont autant de « réservoirs » néoformés dans des espaces latents préexistants. Au maximum se constitue une anasarque, où le liquide occupe tous les espaces possibles de l'organisme. Dans la rétine, il se forme des logettes « cystoïdes », ainsi dénommées parce que ce sont de faux kystes, sans paroi propre. Très caractéristiques de l'œdème maculaire, ceux-ci sont l'équivalent rétinien des « réservoirs » qui peuvent se former au cours d'un œdème systémique. L'excès d'« eau » entre les cellules a été très vite reconnu comme le responsable du gonflement d'un organe ou d'un tissu. Le passage de l'eau du secteur plasmatisque vers le secteur interstitiel dépend schématiquement de trois facteurs :

- pression hydrostatique transcapsulaire, augmentée en cas d'obstacle veineux ;
- pression osmotique liée aux protéines (pression oncotique) qui tend à retenir l'eau dans le secteur plasmatisque ;
- perméabilité capillaire aux protéines sous l'influence de substances vasoactives.

Ces manifestations sont en effet le témoin de l'inflation de l'espace « interstitiel » ou « secteur extracellulaire ». C'est le classique « œdème tissulaire », qu'on retrouve dans la région maculaire, mais avec la particularité morphologique imprimée par sa structure propre et par la pression intraoculaire. Quant à l'inflation intracellulaire par déséquilibre ionique, « œdème cellulaire », elle est exceptionnellement caractérisée en clinique ophtalmologique et ce type d'œdème ne sera pas envisagé dans notre promenade historique. Nous ne retiendrons pas non plus, dans ce cadre, l'« œdème » rétinien intracellulaire ischémique aigu par occlusion de l'artère centrale de la rétine ou d'une de ses branches, entraînant un arrêt axoplasmique dans le territoire correspondant, ni les décollements séreux, notamment sous-rétiens, qui représentent une autre entité, quoique volontiers associée. Au passage, remarquons que l'œdème « tissulaire » a conduit à envisager les membranes séparant les

différents compartiments : cellules, tissus, organes. C'est au niveau des membranes que se situent les *barrières* où peut s'activer un transport actif, assuré par un épithélium à son contact, volontiers gros consommateur d'énergie.

Histoire de la pathologie rétinienne – l'ophtalmoscopie

L'histoire de la pathologie rétinienne n'a donc commencé qu'au milieu du XIX^e siècle, avec l'accès au fond d'œil (FO) grâce à l'ophtalmoscopie. Le premier à avoir vu un FO in vivo et à décrire un appareillage permettant cet examen fut probablement le physiologiste tchèque Jan Evangelista Purkinje, en 1823 (fig. 1-1). Mais la monographie qu'il publia à ce sujet était en latin, confinée à l'auditoire de l'Université de Breslau, en Prusse (ville redevenue polonaise en 1945, sous sa dénomination antérieure de Wrocław), et ne fut jamais diffusée dans les autres universités européennes. Purkinje fut plus heureux avec le phénomène qu'il décrivit en 1825 et auquel fut donné son nom !

L'inventeur britannique Charles Babbage dessina, lui aussi, un ophtalmoscope vers 1847, et en proposa le prototype à un éminent ophtalmologiste, Thomas Wharton Jones. Ce dernier était myope et ne vit rien de net dans l'instrument : le projet fut abandonné... Finalement, c'est à Hermann von Helmholtz (fig. 1-2) que fut reconnue la paternité de l'ophtalmoscope, non seulement parce qu'il en construisit un modèle qui fonctionnait, mais aussi parce qu'il fit la démonstration de son « miroir oculaire » (*Augenspiegel*), en 1850, à la société de physique de Berlin et le publia en 1851 [3]. Le dispositif permettait une *ophtalmoscopie directe*. Très vite, l'appareil bénéficia d'un véritable engouement (fig. 1-3). Tout le monde voulut cet instrument : Albrecht Von Graefe à Berlin, William Bowman à Londres, Louis-Auguste Desmarres à Paris (fig. 1-4) [4]. Rekow, micromécanicien de Königsberg, eut l'excellente idée d'ajouter un disque tournant comportant une gamme de lentilles correctrices parmi lesquelles on trouvait celle qui permettait de s'adapter à l'amétropie de l'œil examiné (ainsi qu'éventuellement à celle de l'examineur !). Les premiers signes d'œdème du pôle postérieur de l'œil furent dès lors décrits et reproduits ou, plus exactement, les manifestations qui peuvent l'accompagner, tels les exsudats.

L'amélioration de l'ophtalmoscope prit du temps et se fit soit selon le principe de l'*ophtalmoscopie directe*, représentée, comme on vient de le voir, par des systèmes sur le modèle Helmholtz, soit selon le principe de l'*ophtalmoscopie indirecte*, dont le premier exemple d'appareil fut celui de Ruete, très rapidement apparu après celui de Helmholtz, puisque décrit en 1852, à peine un an plus tard. Mais il était d'un montage compliqué et il ne connut pas de réelle diffusion. Du reste, il fut immédiatement modifié et amélioré par Helmholtz qui proposa de l'utiliser en tenant tout simplement un miroir dans une main et une loupe dans l'autre, système aujourd'hui encore utilisé, en se servant habituellement d'une palette de Morax. Bien entendu, la bougie est, depuis longtemps remplacée par une source lumineuse électrique (Dennet, 1885). Eduard Von Jaeger créa à son tour un ophtalmoscope à partir des appareils d'Helmholtz et de Ruete, et dessina un des tout premiers atlas d'images du FO normal et pathologique (fig. 1-5). Il était passionné de dessins, demandant parfois à ses patients de revenir



Fig. 1-1 Jan Evangelista Purkinje.



Fig. 1-2 Hermann von Helmholtz.



Fig. 1-3 Ophtalmoscope type Helmholtz, ayant appartenu à Von Graefe.

(Source : William Holland Wilmer Ophthalmology Collection/National Museum of Health & Medicine, Washington, DC. © NMHM. Reproduction autorisée.)

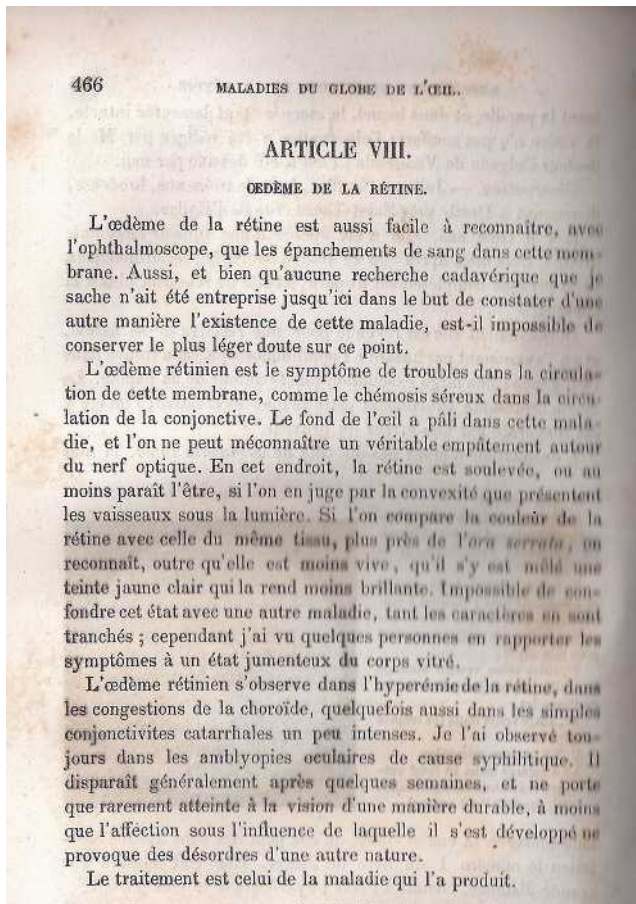


Fig. 1-4 Une des toutes premières description de l'« œdème rétinien » par Louis Auguste Desmarres dans son traité *Maladie des yeux* (1858, p. 466) [4].

20 fois, leur faisant subir des séances d'observation pouvant durer jusqu'à 3 heures [5] !

Giraud-Teulon fut, lui aussi, un génial précurseur. Son ophthalmoscope (1861) était le premier à permettre une vision binoculaire, stéréoscopique, de grande clarté, d'un champ étendu de la rétine (fig. 1-6). Cet ophthalmoscope est l'ancêtre de l'appareil de Schepens et il aurait été d'un apport clinique majeur pour l'examen de la périphérie du FO et du décollement de la rétine si sa diffusion n'avait été limitée par des réglages difficiles, notamment de l'écart interpupillaire, par l'image renversée mal maîtrisée au début en binoculaire, et surtout par l'absence, à cette époque, de toute forme de chirurgie de la rétine, laquelle reste la principale indication de cette méthode d'examen du FO. En outre, si l'ophthalmoscope binoculaire permettait de disposer d'une vue panoramique du pôle postérieur de l'œil, il ne donnait pas une image suffisamment agrandie de la macula.

Il reste cependant très instructif de rappeler les étapes qui ont marqué le développement de l'ophthalmoscope de « Schepens », car la réflexion technologique a été présente tout au long du processus de recherche et de réalisation de ce remarquable ophthalmoscope. Or, Charles Schepens (1912–2006) avait fait des études de mathématiques avant celles de médecine, ces dernières imposées par la tradition familiale (et sociale !) de l'époque, où les garçons devenaient « docteurs » et les filles infirmières. Sa double compétence, à la fois médicale et scientifique, mathématique, a fait qu'il avait, dès la fin de ses études de médecine, déjà saisi les potentialités d'un développement moderne de l'ophthalmoscope de Giraud-Teulon.

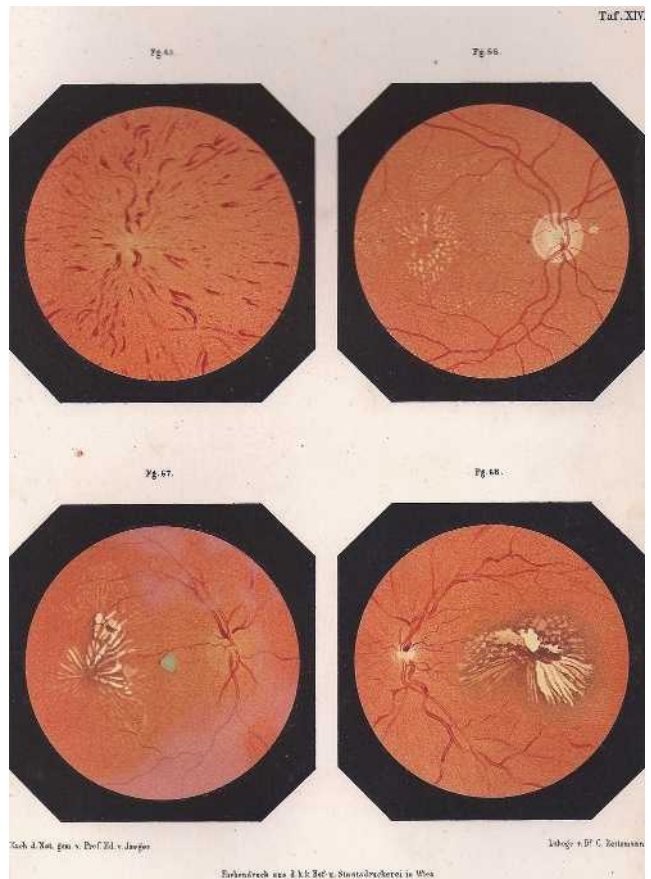


Fig. 1-5 Planche de dessins d'Eduard Von Jaeger, tiré de son atlas *Ophthalmoskopischer. Hand Atlas* (1869), figurant une occlusion de la veine centrale de la rétine et différents aspects d'œdème.

Mais c'était juste avant 1940 et l'occupation brutale de son pays, la Belgique, par les forces nazies. La guerre interrompit donc ses projets dans l'immédiat, et ce n'est que fin 1943 qu'il put reprendre ses recherches, alors que lui et sa famille étaient réfugiés à Londres. Aidé par une bourse du Moorfields Eye Hospital, Schepens entreprit de développer un prototype d'ophthalmoscope binoculaire indirect, réunissant sur un casque la source lumineuse et le système optique, libérant ainsi une main et permettant, de façon courante, l'observation stéréoscopique du FO. Le prototype de l'ophthalmoscope avait été construit à partir de matériaux, à l'époque d'importance stratégique, exclusivement réservés à l'effort de guerre (verre à qualité optique, cuivre, laiton, aluminium, etc.), si bien que, pour disposer de quoi construire son ophthalmoscope, Schepens prit l'initiative de récupérer les éléments nécessaires parmi les débris éparpillés dans les rues de Londres après les bombardements allemands... Un des premiers exemplaires, ainsi fabriqué de pièces et de morceaux, est exposé à la Smithsonian Institution of Washington (musée américain de l'histoire des progrès technologiques). Dès la fin du conflit, en 1945, Schepens publia les caractéristiques de son ophthalmoscope à la Société belge d'ophtalmologie, ce qui conduisit l'Académie américaine d'ophtalmologie à l'inviter en 1946 à Chicago pour donner une conférence sur son appareil. L'année suivante, en 1947, Schepens fit le choix de s'installer avec sa famille aux États-Unis, à Boston. Il y fonda un département qui devint le premier centre privé dévolu aux maladies de l'œil, et où diverses améliorations du « casque de Schepens » furent développées. Mais, plus que les maladies maculaires, c'était le décollement de la rétine qui intéressait essentiellement les ophtalmologistes de la Retina Foundation de Boston.

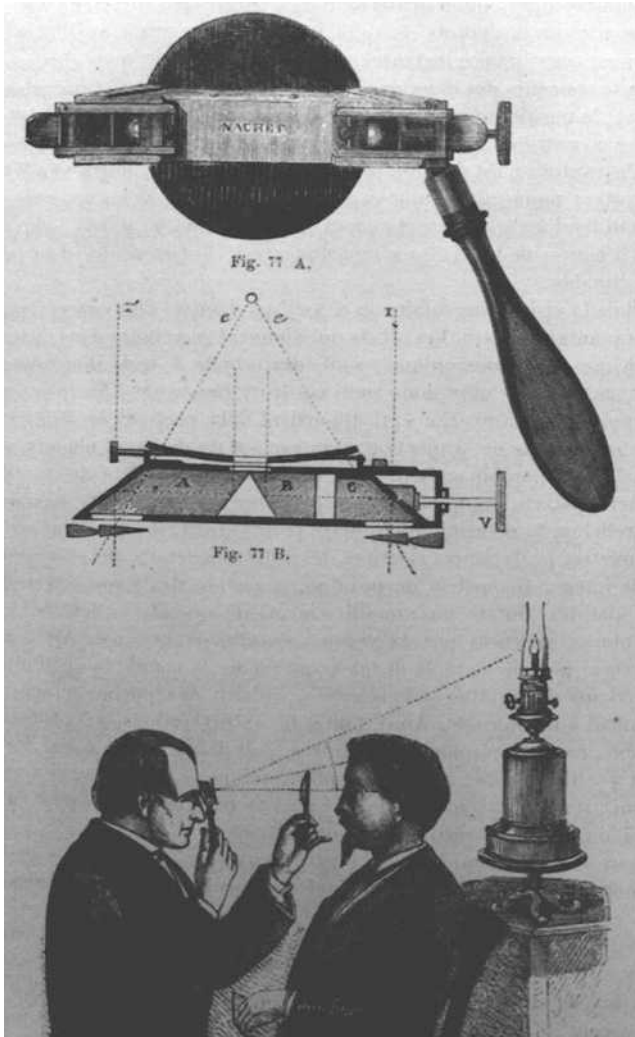


Fig. 1-6 Appareil de Giraud-Teulon.

(Source : Soubrane G. Les DMLAs. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris : Elsevier Masson ; 2007. Reproduction autorisée.)

Le développement d'une *ophtalmoscopie biomicroscopique directe binoculaire*, permettant un examen stéréoscopique et de bonne taille du pôle postérieur, fut principalement l'œuvre d'un autre génie, Hans Goldmann. Établi en Suisse, il fut le concepteur, en collaboration avec l'entreprise Haag-Streit, de la première lampe à fente (LAF) moderne, la Haag-Streit-Slitlamp 320[®], en 1933. La LAF Haag-Streit Slitlamp 900[®], devenue le « gold standard », apparut plus tard, en 1958. Mais, dès 1938, Goldmann avait théorisé et conçu les verres de contact pour l'examen du pôle postérieur du FO (verre central) et celui à trois miroirs (communément appelé verre de Goldmann) pour la périphérie de la rétine et la gonioscopie. Grâce à ces verres, il fut désormais facile de réaliser de façon routinière la biomicroscopie directe binoculaire dans de bonnes conditions. Là aussi, cependant, il fallut attendre la fin de la guerre pour qu'à partir de 1945 le verre de Goldmann connaisse une réelle diffusion et que la mise en évidence de l'œdème maculaire, vu en stéréoscopie, devienne indiscutable. L'amélioration de la biomicroscopie du fond d'œil se poursuit par l'apparition sur le marché de plusieurs autres fabricants de LAF performantes, rapidement munies de systèmes enregistreurs photographiques, puis vidéo. Parallèlement, de nouvelles lentilles d'examen, et notamment des lentilles non contact, type lentilles de Volk en ophtalmo-

scopie indirecte, se sont considérablement développées ces dernières années et sont devenues la principale méthode non invasive d'examen en routine du FO, sur le patient assis devant la LAF.

Ces méthodes ophtalmoscopiques modernes ont été à la source de progrès majeurs dans la compréhension et la classification des œdèmes maculaires (forme diffuse ou focale). Il fut clairement établi que la prédisposition de la macula à se gonfler de liquide est le fait de plusieurs facteurs :

- forte activité métabolique, dont la souffrance est rapide, se traduisant immédiatement par un déséquilibre des échanges ;
- trajet latéral des fibres de Henlé, dont la dilacération est facilitée par l'épaisseur de la couche plexiforme externe, péricapillaire, où les fibres sont faiblement liées entre elles ;
- espace extracellulaire de dimensions limitées, isolé entre deux barrières hématorétiniennes (BHR), interne faite des capillaires rétiens, externe faite de l'épithélium pigmentaire.

Comme pour la cornée ou le cristallin, l'espace extracellulaire rétinien est relativement déshydraté par rapport à l'espace extracellulaire du reste de l'organisme : c'est une condition nécessaire à la transparence d'un tissu. Cet espace « restreint » tolère mal une inflation hydrique, et cette particularité structurale, « pauvre » en eau, contribue à la constitution de logettes cystoïdes, seule façon pour la rétine d'accumuler l'« eau » en surplus. Avec les moyens biomicroscopiques modernes, l'œdème maculaire est facilement visible (fig. 1-7). Sa structure « cystoïde » était connue et décrite depuis longtemps : E. Fuchs (1901), W.P.C. Zeeman (1911), A. Vogt (1918), P. Bailliart (1934), A. Bangerter (1945). La structure anatomopathologique de l'œdème cystoïde maculaire fut rapidement décrite et précisée. Mais en 1952, le traité d'*Ophtalmologie clinique* de Paul Bonnet qui faisait alors référence évoquait à peine l'œdème maculaire. Cependant, le remarquable rapport de la Société fran-

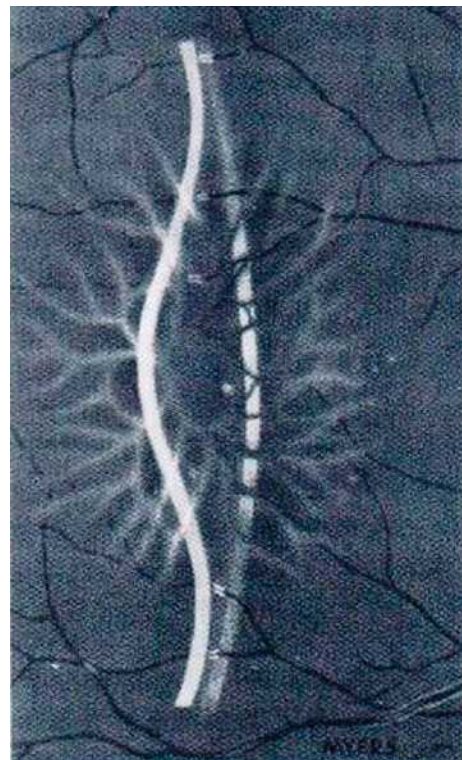


Fig. 1-7 Œdème biomicroscopique.

(Source : Rapport annuel du Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France, 1972. Reproduction autorisée.)

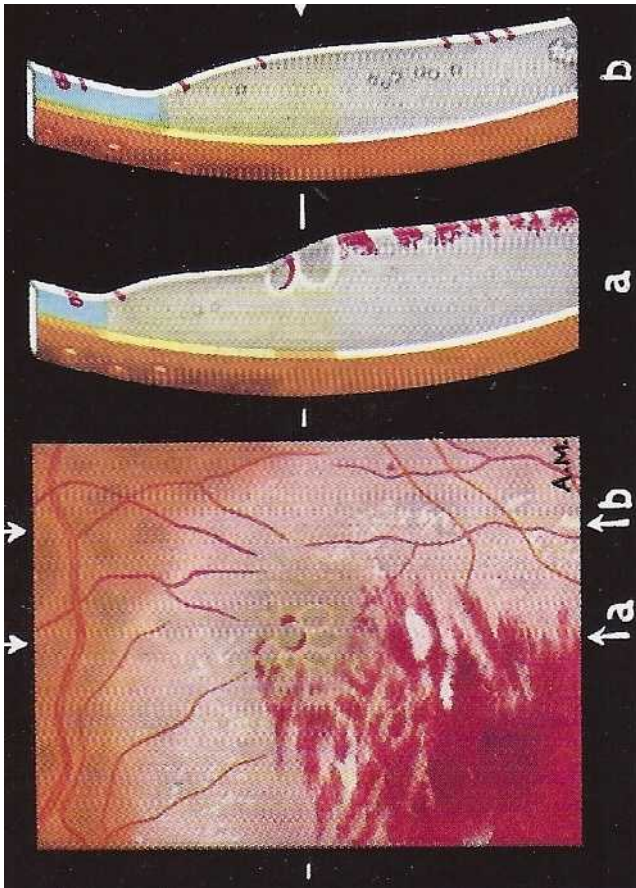


Fig. 1-8 Dessin d'un œdème maculaire compliquant une thrombose d'une branche de la veine temporale inférieure.
(Source : Busacca A et al. [6], planche XXVIII, fig. 5. Reproduction autorisée.)

çaise d'ophtalmologie (SFO) de l'année 1957 : *Biomicroscopie du corps vitré et du fond de l'œil*, par A. Busacca, H. Goldmann et S. Schiff-Wertheimer [6], commence à évoquer les différentes formes de l'œdème de la macula telles qu'elles étaient alors connues. S. Schiff-Wertheimer rappelle les aspects notamment évolutifs de cet « œdème kystique » [6, p. 324-325], tandis que, dans les planches couleurs du même ouvrage (fig. 1-8), Busacca montre un œdème cystoïde dans une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR). Dans l'étude *Early treatment diabetic retinopathy study* (ETDRS) qui a débuté en 1985, l'œdème est retenu comme présent lorsqu'il est « cliniquement significatif » (épaississement de la rétine au sein des 500 µm centraux ; présence d'exsudats lipidiques ; épaississement rétinien central de la taille d'un disque papillaire). La collecte des données du FO a été souvent réalisée aux États-Unis par les images fournies par la rétino-graphie, en paires stéréoscopiques, mais nous verrons l'apport décisif des méthodes d'imagerie les plus récentes.

Angiographie en fluorescence du fond d'œil

La naissance de l'angiographie, il y a un peu plus d'un demi-siècle, a marqué le début de l'ère de l'imagerie de la rétine, et spécialement de la macula. Les circonstances de la géniale

découverte de l'angiographie sont véritablement romanesques [7, 8] et sont un modèle de « sérendipité » (terme désignant une découverte accidentelle, à la suite d'un concours de circonstances fortuit, souvent dans le cadre d'une recherche concernant un tout autre sujet).

La fluorescéine, découverte et synthétisée en 1871, fut employée au xx^e siècle, dans leurs travaux de recherche, par divers grands noms de l'ophtalmologie (notamment Paul Ehrlich et Erich Seidel en Allemagne, Albert Franceschetti et Hans Goldmann en Suisse, Edward Maumenee aux États-Unis). Mais l'idée n'était pas encore venue d'étudier, grâce à la fluorescéine, les vaisseaux du FO et encore moins les altérations pathologiques du tissu rétinien. Chose surprenante, ce sont deux étudiants en médecine, Harold Novotny et David Alvis, travaillant dans un laboratoire de pneumologie d'Indianapolis (États-Unis), qui inventèrent l'angiographie fluorescéinique de la rétine ! Leur mission de recherche « pneumologique » était d'étudier, sur les vaisseaux du FO, les effets du niveau de saturation du sang en oxygène. Ils bricolèrent une caméra Zeiss, lui ajoutèrent des filtres adaptés à la longueur d'onde d'excitation et à celle de l'émission en fluorescence, installèrent un flash rustique et réalisèrent (novembre 1959) la première angiographie de la rétine. Leur découverte, publiée non sans peine dans la revue *Circulation*, certes prestigieuse, mais pour un lectorat non ophtalmologique, se répandit d'abord lentement [9]. Elle retrouva cependant un nouvel élan à Miami (États-Unis) où un technicien photographe de haut niveau, le dénommé Johnny Justice, qui devint fameux dans le milieu angiographique de la rétine, contribua au développement de la technologie. Parallèlement, un grand découvreur de talents et d'idées nouvelles, Edward Norton, chef de service du Bascom Palmer Eye Institute (BPEI) et directeur du département d'ophtalmologie à l'Université de Miami pendant 33 ans, de 1958 à 1991, s'intéressa à son tour à la fluorescéine. Peu de temps après, Johnny Justice, avec cette fois la position de chef-photographe, rejoignit à son tour ce centre à la renommée mondiale. Les progrès incessants de la technologie achevèrent de convaincre Ed Norton et son jeune assistant, un certain Donald Gass (fig. 1-9), du considérable potentiel de l'angiographie.

À partir de 1965, le groupe de Miami publia des articles principes qui démontrèrent définitivement l'intérêt de l'angiographie



Fig. 1-9 J.D.M. Gass.

(Source : Soubrane G. Les DMLAs. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris : Elsevier Masson ; 2007. Reproduction autorisée.)

à la fluorescéine, spécialement dans l'œdème maculaire où il constitue notamment le syndrome d'Irvine-Gass [10], décrit après intervention compliquée de la cataracte. En même temps, apparurent les premiers lasers à usage ophtalmologique et leur utilisation devint courante dès les années 1970. L'angiographie mettant en évidence les altérations vasculaires (essentiellement dans le cadre de la rétinopathie diabétique), le laser permettant de les traiter, les deux méthodologies se stimulèrent l'une l'autre dans une amélioration technique permanente avec une diffusion dans le monde entier.

En 1970 parut aux États-Unis le *Stereoscopic atlas of macular diseases*, chef-d'œuvre de J.D.M. Gass, devenu la bible dans le domaine des maladies de la macula, et plusieurs fois réédité. En France, parut en 1972 le rapport du *Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France (BSOF)* sur *Les maculopathies œdémateuses*, ouvrage magistral (suivi de nombreux autres) (fig. 1-10) de G. Coscas et al. (fig. 1-11). Avec l'apport de l'angiographie en fluorescence, la physiopathologie était beaucoup mieux expliquée : rôle des capillaires maculaires dont la paroi laissait diffuser le contenu des vaisseaux, mais aussi rôle de la nature des protéines du liquide occupant les logettes, ajoutant à la diffusion (*leakage*) l'effet d'accumulation par l'avidité des protéines anormalement présentes dans les logettes, vis-à-vis du colorant (*pooling*). L'œdème maculaire cystoïde (OMC) y était décrit, les différentes étiologies précisées (syndrome d'Irvine-Gass de l'opéré de la cataracte ; OMC des uvéites ; OMC des rétinopathies pigmentaires ; rétinopathie diabétique ; occlusions veineuses rétiniennes, rétinopathie des



Fig. 1-11 Gabriel Coscas.
(Reproduction autorisée.)

radiations, etc.). Dans le rapport 1976 de la SFO (de M. Bonnet et P. François), *La macula*, Mireille Bonnet a précisé à nouveau la sémiologie de ce tableau.

L'immense intérêt de l'angiographie en fluorescence a été de permettre l'analyse de la dynamique circulatoire des vaisseaux du FO, de la perméabilité des barrières hémato-oculaires (paroi des vaisseaux rétiniens, épithélium pigmentaire). La compréhension de ces barrières a été une étape essentielle dans l'interprétation de l'angiographie et pour la détermination du choix thérapeutique. À partir de ces années 1970, de nombreux travaux sont parus sur l'œdème maculaire. Les œdèmes focaux où la source rétinienne de la « fuite » est une anomalie microvasculaire (typiquement au cours d'une rétinopathie diabétique) sont l'objet d'un consensus pour le traitement laser. En revanche, l'accord est moins unanime pour les traitements en grille des œdèmes diffus, même avec les grilles hypodosées des nouveaux lasers MicroPulse™. Néanmoins, dans le diabète toujours, les conclusions de l'étude ETDRS restaient en faveur de la photocoagulation au laser.

Parallèlement aux raffinements du traitement au laser, le traitement médical s'est lui aussi considérablement modifié avec la délivrance des molécules pharmaceutiques directement au contact de la cible par les *injections intravitréennes*. Celles-ci ont une assez longue histoire d'utilisation et ont été d'abord employées dans les cas d'endophtalmie, notamment postopératoires, afin d'apporter une dose massive d'antibiotiques à l'intérieur de l'œil infecté. L'usage des injections intravitréennes a ensuite été relancé pour le ganciclovir, au début des années 1990, dans le traitement des rétinites à cytomégalovirus du sida. De la même façon, le premier implant intravitréen à action prolongée a été approuvé en 1996 par la Food and Drug Administration (FDA) pour le ganciclovir. Ces injections intravitréennes, réalisées dans le cadre dramatique des endophtalmies ou du sida, ont ouvert la voie à d'autres molécules pour d'autres pathologies, selon ce même mode d'administration, désormais devenu routinier, et notamment pour les œdèmes maculaires persistants et menaçant la vision. Ainsi, on a injecté de l'acétonide de triamcinolone (accord de la FDA en 2005 pour l'implant de corticoïdes Rétisert® dans les uvéites, en 2009 dans les œdèmes maculaires consécutifs à une occlusion de branche veineuse de la rétine), puis a été approuvée l'utilisation d'autres implants corticoïdes, contenant de nouvelles molécules (Ozurdex®, Illuvien®, etc.), et aussi des anti-VEGF (*vascular endothelial cell growth factor*), dans la foulée des extensions de leurs indications en dehors de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

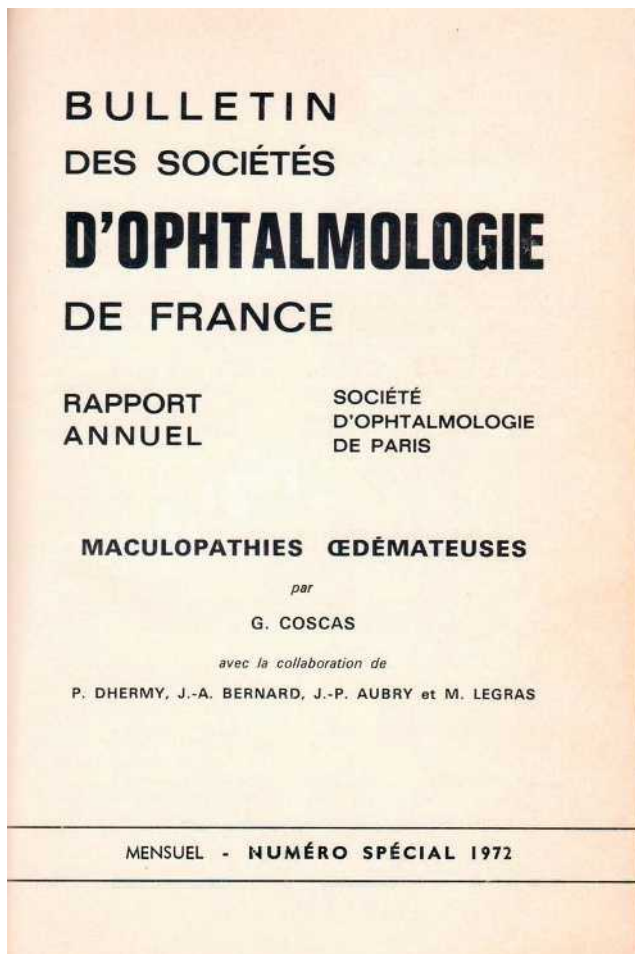


Fig. 1-10 Couverture du Rapport annuel du Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France, 1972.
(Reproduction autorisée.)



Parallèlement à ces avancées thérapeutiques, l'angiographie s'est enrichie par l'arrivée de nouvelles méthodes :

- vert d'indocyanine, utilisable en clinique courante à partir des années 1990, grâce aux capteurs numériques et à l'amélioration des filtres, qui ont permis de contourner la difficulté liée au faible rendement lumineux de ce colorant ;
- développement des rétinographes à balayage laser confocal ;
- autofluorescence, particulièrement intéressante dans l'analyse de l'évolution de la DMLA atrophique ainsi que dans les dystrophies de la rétine.

Mais ces progrès ont été moins contributifs dans l'analyse de l'œdème maculaire. Pour celui-ci, comme pour bien d'autres pathologies, l'arrivée de l'OCT (*optical coherence tomography*) a marqué la deuxième révolution en imagerie de la rétine – chronologiquement, après celle de l'angiographie. C'est dans les années 1990 que cette nouvelle méthode d'exploration a été conçue, puis mise à la disposition des cliniciens.

James G Fujimoto, professeur au Department of Electrical Engineering and Computer Science au Massachusetts Institute of Technology (MIT), fut un de ceux qui réalisèrent les premiers appareils d'OCT. David Huang, Eric A. Swanson, Carmen Puliafito et al. ont été, en 1991, à l'origine du premier article [11], publié dans la prestigieuse revue *Science*, montrant la coupe optique d'une rétine en OCT. Fin 1996, a été commercialisé le premier appareil d'OCT, disponible sur le marché. Depuis, les améliorations et les progrès ne cessent de se pousser l'un derrière l'autre. Outre la définition obtenue par les OCT Spectral Domain™ récents, devenue proche de la perfection, l'appareil peut fournir, en temps réel, l'épaisseur de la rétine, les modifications de la structure, les logettes cystoïdes, la survie des photorécepteurs par la ligne des photorécepteurs, l'image MultiColor™, l'autofluorescence, etc. D'autres développements sont proposés : OCT en face, OCT-angiographie, à elle seule nouvelle révolution puisque permettant, pour quelques secondes d'examen en plus, une angiographie très précise, et sans injection de colorant ! L'essor de l'OCT date d'à peine plus de 20 ans, mais il a déjà révolutionné le diagnostic, le pronostic et la décision thérapeutique.

Illustrant l'accélération de l'histoire, on peut, avec Carmen Puliafito [12], distinguer quatre périodes dans la courte et déjà riche vie de l'OCT :

- 1992 à 1995, fabrication du prototype et mise en évidence de ses possibilités ;
- 1995 à 2000, premiers appareils commerciaux, mais de qualité insuffisante ;
- 2000 à 2005, les appareils proposés parviennent à un bon niveau de qualité, tandis que se banalisent les traitements par injections intravitréennes de corticoïdes et d'anti-VEGF ;
- à partir de 2005, les OCT Spectral Domain™ ont apporté vitesse d'acquisition, précision des images et possibilités supplémentaires (OCT en face, OCT-angiographie) qui ouvrent de nouveaux horizons encore dans la compréhension des œdèmes maculaires.

Les implants-réservoirs, les développements de l'OCT, bientôt peut-être les nanoparticules sont probablement en train d'écrire l'histoire actuelle de l'œdème maculaire. On ne connaît cet œdème si particulier que depuis 50 ans environ. Nous avons appris beaucoup de choses, mais il nous en reste encore beaucoup à apprendre !

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Soubrane G, Coscas G. In : Soubrane G. Les DMLAs. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO). Paris : Elsevier Masson ; 2007. p. 7-9.
- [2] Franceschetti A. Notions historiques. In : Pournaras C. Pathologies vasculaires oculaires. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO). Paris : Elsevier Masson ; 2008. p. 1-5.
- [3] Helmholtz H. Beschreibung eines Augen-Spiegels zur Untersuchung der Netzhaut in lebenden Augen. Berlin ; Forstner ; 1851. p. 1.
- [4] Desmarres LA. Maladies des yeux. Vol. 3. Paris : Germer Baillière ; 1858.
- [5] Keeler R, Singh AD, Dua HS. A master mastering the ophthalmoscope : Eduard von Jaeger. Br J Ophthalmol 2013 ; 97 : 387-8.
- [6] Busacca A, Goldmann H, Schiff-Wertheimer S. Biomicroscopie du corps vitré et du fond d'œil. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO). Paris : Masson ; 1957.
- [7] Marmor MF, Ravin JG. Fluorescein angiography, insight and serendipity a half century ago. Arch Ophthalmol 2011 ; 129(7) : 943-8.
- [8] Bernard JA. Les 50 ans de l'angiographie. Info-SFO. Le Petit Journal de la SFO. 118^e congrès SFO ; 2012.
- [9] Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. Circulation 1961 ; 24 : 82-6.
- [10] Gass JDM, Norton WD. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction : a fluorescein fundoscopic and angiographic study. Arch Ophthalmol 1966 ; 76 : 646-61.
- [11] Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science 1991 ; 254 : 1178-81.
- [12] CA Puliafito. OCT Angiography : the next era of OCT technology emerges. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2014 ; 45 : 360.

Partie I

GÉNÉRALITÉS
SUR LES ŒDÈMES
MACULAIRES

Anatomie microscopique de la rétine et anatomopathologie des œdèmes maculaires

B. KANTELIP, E. FROUIN

L'essentiel

- ▶ Le support morphologique de la barrière hémato-rétinienne est constitué par les jonctions cellulaires serrées situées sur les membranes cellulaires : des cellules épithéliales de l'épithélium pigmentaire et des cellules endothéliales des capillaires intrarétiniens.
- ▶ L'œdème maculaire cystoïde est caractérisé par la présence d'un matériel amorphe ou finement granuleux dans la couche plexiforme externe et la couche nucléaire interne de la rétine.
- ▶ L'œdème maculaire a une disposition radiaire oblique de la macula vers la rétine périphérique, du fait de l'orientation des fibres de Henlé.
- ▶ La présence d'un œdème maculaire histologique ne permet pas d'en prédire la cause. D'autres éléments (thromboses vasculaires, hémorragies, exsudats, néovascularisation rétinienne, etc.) sont nécessaires au diagnostic étiologique.

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.

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 vitré par l'intermédiaire de la membrane limitante interne de la rétine (fig. 2-1).

À l'extrême périphérie, l'ora serrata est une zone de transition entre la rétine et les corps ciliaires. À la base du vitré,

près de l'ora serrata, rétine et vitré contractent d'importantes adhérences.

En postérieur (fig. 2-2), 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 [1-3].

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

■ RÉTINE CENTRALE

La partie centrale mesure 5 à 6 mm et renferme la macula, la fovéa et la fovéola (fig. 2-3).

La macula est une zone elliptique de 1,5 mm de large pour 1 mm de hauteur. Elle est située quasiment au centre de la rétine, en temporal par rapport au nerf optique. Elle est centrée par la fovéa. La fovéola, dépression centrale de la fovéa, est située à deux diamètres papillaires en dehors du bord temporal de la papille. Elle a un diamètre de 350 µm. Le clivus borde latéralement la dépression fovéolaire. L'aspect légèrement jaunâtre de la fovéola est dû à la présence d'un pigment xanthophylle. Les capillaires rétinienne s'arrêtent à 200 µ du centre de la fovéola, limitant ainsi une aire avasculaire centrale de 400 µ de diamètre.



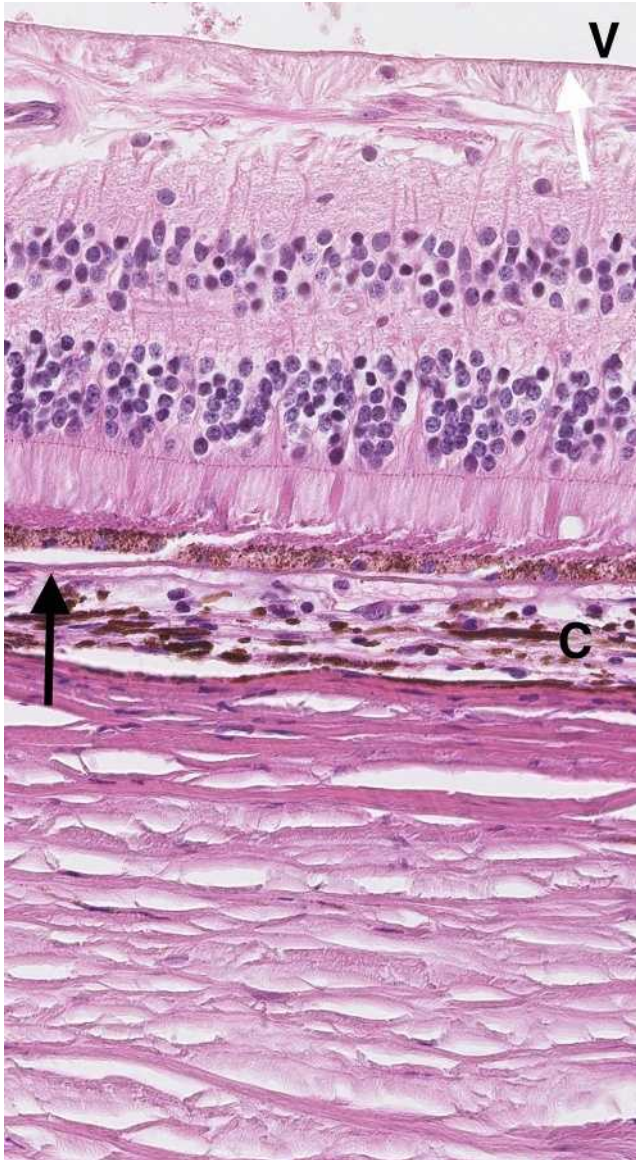


Fig. 2-1 La rétine repose sur la choroïde (C), dont elle est séparée par la membrane de Bruch (flèche noire). Elle est bordée à sa partie interne par la membrane limitante interne (flèche blanche) la séparant du vitré (V).

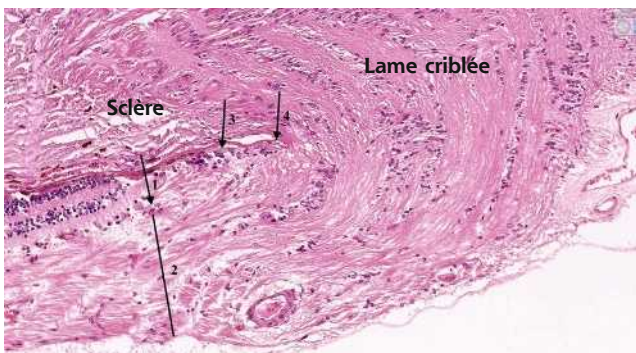


Fig. 2-2 Papille. Toutes les couches de la rétine s'interrompent (1). La couche des fibres nerveuses (2) traverse la lame criblée puis forme le nerf optique. L'épithélium pigmentaire (3) se termine juste avant la membrane de Bruch (4).

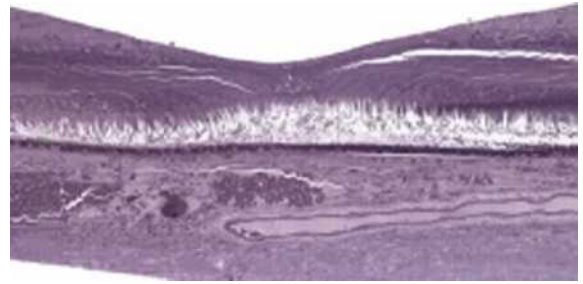


Fig. 2-3 Coupe histologique centrée sur la macula. La dépression centrale constitue la fovéa.

(Source : Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, et al. Human chorioretinal layer thicknesses measured in macula-wide, high-resolution histologic sections. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 3943-54. The Association for Research in Vision and Ophthalmology Copyright © 2015. Reproduction autorisée.)

■ RÉTINE PÉRIPHÉRIQUE

La partie périphérique est classiquement divisée en quatre zones :

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

Microscopie de la rétine

L'anatomie microscopique permet de décrire dix couches rétinienne (fig. 2-4) [4, 5].

■ ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE DE LA RÉTINE (fig. 2-5)

L'épithélium pigmentaire de la rétine est une couche monocellulaire de cellules hexagonales s'étendant de l'ora serrata au nerf optique. Il est continu avec l'épithélium du corps ciliaire. Il est séparé de la choriocapillaire par la membrane de Bruch. La choriocapillaire est formée de fins capillaires fenêtrés qui nourrissent la couche des photorécepteurs.

La membrane de Bruch (colorée positivement par le *periodic acid Schiff* ou PAS) ne se limite pas à une membrane basale. En microscopie électronique, elle comprend : la membrane basale des capillaires de la choriocapillaire, une couche de collagène externe, une couche irrégulière de fibres élastiques, une couche de collagène interne et la membrane basale de l'épithélium pigmentaire.

Les cellules hexagonales de l'EP sont réparties sur une seule couche et possèdent un noyau arrondi situé dans la partie basale de la cellule. Ainsi, les *drusen* se déposent entre l'EP et la couche élastique de la membrane de Bruch.

Au pôle basal et sur les faces latérales des cellules de l'EP, la membrane cellulaire décrit de nombreux replis ou interdigitations.

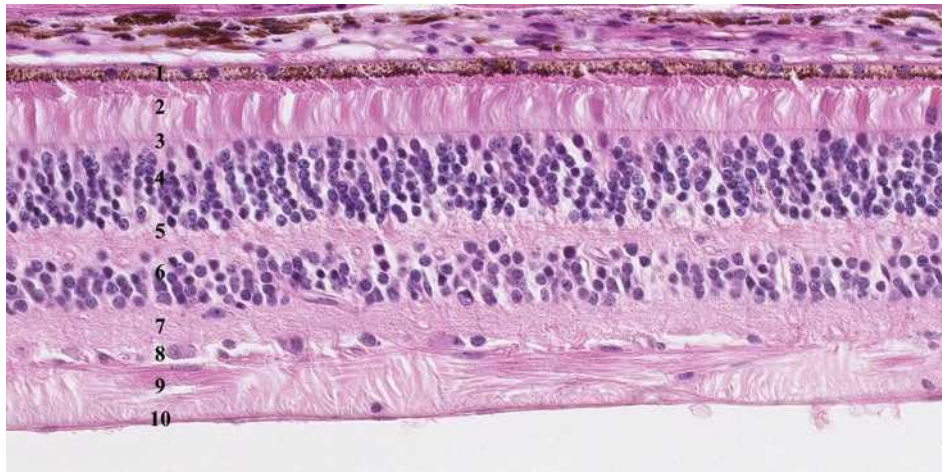


Fig. 2-4 Coupe de la rétine, qui est constituée de dix couches.

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.

Des desmosomes sont parfois observés le long de la membrane latérale. Près du pôle apical, la présence de *zonulae occludens*, ou jonctions occlusives, entraîne une « soudure » membranaire avec disparition de l'espace intercellulaire, assurant l'imperméabilité, support morphologique de la barrière hémato-rétinienne externe.

La membrane apicale décrit des microvillosités qui entourent le tiers externe des articles externes des photorécepteurs. L'espace compris entre les microvillosités et les photorécepteurs contient une substance riche en mucopolysaccharides.

Le cytoplasme des cellules de l'EP contient, outre les organites usuels, de nombreux grains de mélanine situés dans les parties apicale et médiane des cellules et des phagosomes. Les grains de mélanine étant synthétisés par la cellule de l'épithélium pigmentaire, ils

peuvent être observés à tous les stades de leur synthèse (prémélanosome, mélanosome et granule mature).

Les phagosomes correspondent à la phagocytose par la cellule épithéliale pigmentaire d'un groupe de disques des articles externes des photorécepteurs.

Les rôles de l'EP sont multiples : phagocytose des articles externes des photorécepteurs, rôle d'écran avec sécrétion de la mélanine responsable de la réflexion de la lumière, métabolisme de la vitamine A, sécrétion de la matrice extracellulaire entourant les photorécepteurs, transport actif entre la choriocapillaire et l'espace sous-rétinien.

■ NEURORÉTINE

La neurorétine est organisée en neuf couches (fig. 2-4).

PHOTORÉCEPTEURS (fig. 2-5 et 2-6)

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. L'article externe est formé par un empilement de feuilletts membranaires (fig. 2-5) contenant les pigments visuels. Sa partie distale est logée dans les expansions cytoplasmiques des cellules de l'EP. Les articles externes sont

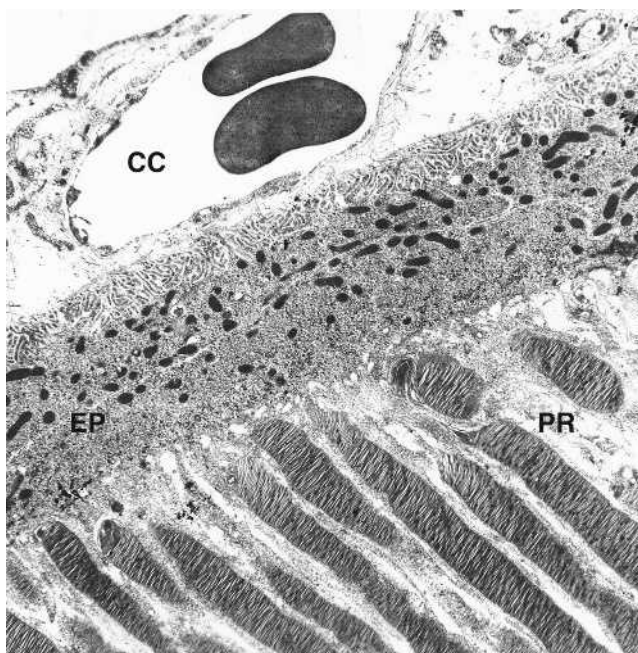


Fig. 2-5 Aspect de l'épithélium pigmentaire (EP) en microscopie électronique.

Il est séparé de la choriocapillaire (CC) par la membrane de Bruch qui apparaît plus complexe en microscopie électronique. À leur partie apicale, les cellules de l'EP émettent des digitations qui vont phagocyter les articles externes des photorécepteurs (PR). Les articles externes apparaissent sous forme d'un empilement de feuilletts membranaires.

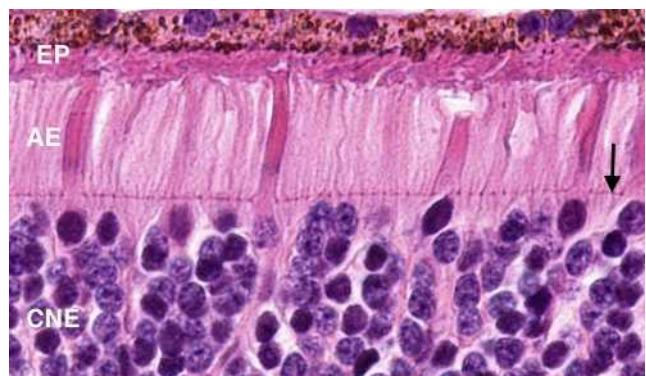


Fig. 2-6 Coupe de la rétine centrée sur les photorécepteurs.

Ils reposent sur l'épithélium pigmentaire (EP) et comportent un article externe (AE) et un noyau situé dans la couche nucléaire externe (CNE). La membrane limitante externe (flèche) limite l'espace sous-rétinien (au-dessus) et constitue une barrière à la diffusion des grosses molécules.

renouvelés régulièrement par synthèse membranaire à leur base et phagocytose de leur extrémité distale. L'article interne contient les organites cytoplasmiques. Les deux segments sont réunis par une structure ciliaire. Leurs noyaux sont situés dans la couche nucléaire externe appelée aussi couche granuleuse externe (fig. 2-6).

Quatre types de photorécepteurs sont décrits dans la rétine humaine en fonction du photopigment contenu dans leur article externe. Chaque photopigment est caractérisé par un spectre d'absorption caractéristique. La rhodopsine (500 nm) est le photopigment des bâtonnets, et il existe trois types de cônes en fonction du photopigment qu'ils contiennent. Le photopigment est désigné par la couleur de la lumière qu'il absorbe : bleu (440 nm), vert (540 nm) et rouge (570 nm). Par convention, les cônes sont définis en cônes « S », s'ils contiennent en majorité le pigment sensible au bleu, en cônes « M » s'ils présentent une concentration plus importante en pigments sensibles au vert et enfin en cônes « L » porteurs du pigment sensible au rouge. Les lettres conventionnelles S, M et L proviennent des mots anglais *Short*, *Medium* et *Long wavelength*, qui correspondent respectivement aux courtes, moyennes et grandes longueurs d'onde.

MEMBRANE LIMITANTE EXTERNE (fig. 2-6)

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 Müller 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).

COUCHE NUCLÉAIRE EXTERNE (COUCHE GRANULEUSE EXTERNE)

Elle contient les corps cellulaires des photorécepteurs avec leur cytoplasme et leur noyau. L'axone des photorécepteurs se poursuit jusqu'à la couche plexiforme externe pour former les synapses (fig. 2-6). Il est difficile en microscopie optique de différencier les noyaux des bâtonnets de ceux des cônes.

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, des cellules horizontales et des cellules de Müller.

La CPE est plus épaisse dans la région maculaire : les axones des cônes et des bâtonnets sont orientés radialement à partir de la fovéa et constituent les fibres de Henlé.

La CPE peut être divisée en trois zones :

- externe contenant l'extrémité des photorécepteurs et de nombreuses expansions des cellules de Müller ;
- médiane correspondant à l'extrémité distale des bâtonnets (sphérule) et des cônes (pédicule) ;
- interne constituée de l'imbrication des dendrites des cellules bipolaires et des cellules horizontales.

La synapse (fig. 2-7) avec les photorécepteurs est caractérisée par la présence, dans une invagination des pieds des bâtonnets et des cônes, d'un ruban synaptique entouré de nombreuses vésicules synaptiques. Elle a un arrangement en triade avec un ruban synaptique et trois éléments post-synaptiques : deux dendrites des cellules horizontales constituant les éléments latéraux et une ou deux dendrites des cellules bipolaires correspondant à l'élément central.

Dans cette couche, s'observent les synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires et les cellules horizontales. Chaque sphérule contient une seule triade tandis que chaque pédicule contient plusieurs triades. De plus, les pédicules des cônes présentent à leur surface des petites synapses dépourvues de ruban synaptique correspondant à une synapse avec une cellule bipolaire « OFF ».

Enfin, il est également décrit des contacts entre la base des pédicules des cônes et les dendrites des cellules bipolaires, ainsi que des jonctions « desmosome-like » entre les dendrites des cellules bipolaires et/ou des cellules horizontales.

COUCHE NUCLÉAIRE INTERNE (COUCHE GRANULEUSE INTERNE)

Les corps cellulaires de cinq cellules différentes sont situés dans cette zone : cellules bipolaires, cellules horizontales, cellules amacrines, cellules interplexiformes et cellules de Müller. Ces cellules peuvent être identifiées en immuno-histochimie avec des marqueurs spécifiques.

La couche nucléaire interne peut être divisée en plusieurs sous-couches.

La couche la plus externe, adjacente à la CPE, contient les cellules horizontales. Leur cytoplasme ressemble à celui des cellules bipolaires à l'exception de la présence du cristalloïde de Kolmer. Trois types de cellules horizontales ont été individualisés dans la rétine humaine :

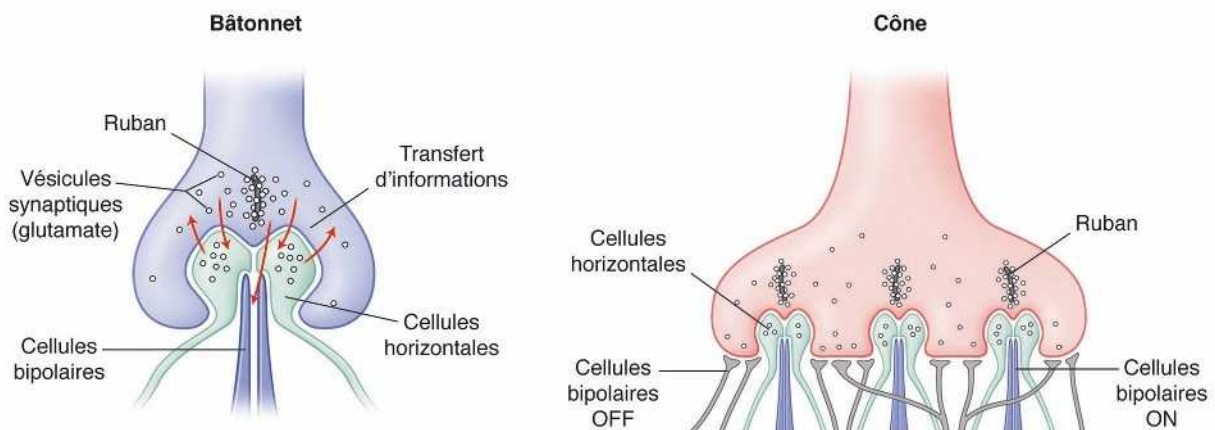


Fig. 2-7 Connexions synaptiques des cônes et des bâtonnets avec les cellules bipolaires et horizontales.



- les cellules H1, les plus grandes, reçoivent leurs informations des bâtonnets et des cônes L et M ;
- les cellules H2 sont plus petites et reçoivent des informations des trois types de cônes ;
- les cellules H3 ressemblent aux cellules H1, mais avec des dendrites plus larges. Elles reçoivent leur information des cônes L et M.

La couche intermédiaire externe contient les *cellules bipolaires*, qui sont les premiers neurones. Les cellules bipolaires reçoivent les informations des cônes et des bâtonnets et transmettent les signaux vers les cellules amacrines et les cellules ganglionnaires.

Il existe un seul type de cellules bipolaires pour les bâtonnets, c'est une cellule « ON » dont la partie terminale de l'axone est située dans la partie la plus interne de la couche plexiforme interne.

Pour les cônes, on distingue :

- des cellules bipolaires « ON » qui forment une synapse invaginante avec un pédicule du cône et dont l'axone se termine dans la partie la plus interne de la couche plexiforme interne ;
- des cellules bipolaires « OFF » caractérisées par une synapse non invaginante et dont l'axone se termine dans la partie la plus externe de la couche plexiforme interne.

Cette ambivalence « ON/OFF » se poursuit lors de la connexion cellules bipolaire/ganglionnaire de la couche plexiforme interne.

Enfin, les cellules bipolaires sont divisées en cellules bipolaires diffuses qui se connectent à plusieurs cônes et en cellules bipolaires « midget », qui ne se connectent qu'à un seul cône.

La couche intermédiaire interne contient :

- les *cellules de Müller* qui ont un rôle de support et de nutrition (voir chapitre 4.4, « Cellules de soutien ») ;
- les *cellules amacrines* qui ont de longs prolongements formant des synapses avec les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires.

On décrit environ 40 types de cellules amacrines qui diffèrent par leur aspect morphologique et leur transmetteur. Les cellules amacrines sont connectées latéralement entre elles. Ces cellules ne possèdent pas d'axone. Elles sont classées en fonction des caractéristiques morphologiques de leur arbre dendritique et de leur localisation dans la couche plexiforme interne. Elles sont responsables de la modulation latérale de la transmission du signal en établissant des synapses avec les cellules bipolaires mais aussi entre elles.

Les *cellules interplexiformes* sont considérées comme une troisième variété de cellules d'association. Elles mettent en relation des cellules de la couche plexiforme interne avec des cellules de la couche plexiforme externe. Elles pourraient jouer un rôle dans la modulation du signal entre les deux couches plexiformes.

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 Müller). Cette couche est le site des synapses entre les cellules bipolaires, les cellules amacrines et les cellules ganglionnaires.

L'épaisseur de la couche plexiforme interne varie selon la localisation. Elle est absente au centre de la fovéa.

COUCHE DES CELLULES GANGLIONNAIRES

Cette couche contient les corps cellulaires des cellules ganglionnaires qui correspondent aux deuxièmes neurones (fig. 2-8).

Elles sont de plusieurs types non distinguables en morphologie. Leurs dendrites sont situées dans la couche plexiforme interne et leurs axones forment les fibres nerveuses et le nerf optique. La densité des cellules ganglionnaires est maximale en périfovéolaire.

D'un point de vue fonctionnel, les cellules ganglionnaires qui font synapse avec les cellules bipolaires « ON » sont dites cellules ganglionnaires de type « ON » et celles qui font synapse avec les cellules bipolaires « OFF » sont dites « OFF ».

De plus, grâce notamment aux cellules horizontales, chacune des cellules ganglionnaires (« ON » ou « OFF ») est en relation indirecte avec d'autres cellules sous-jacentes.

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 Müller et les cellules gliales.

MEMBRANE LIMITANTE INTERNE (fig. 2-8)

La membrane limitante interne recouvre la surface rétinienne et correspond à une membrane basale, elle est associée aux pieds des cellules de Müller et aux fibrilles de collagène du vitré. Elle est colorée par le PAS.

■ CELLULES DE SOUTIEN : LES CELLULES GLIALES

CELLULES DE MÜLLER

Les cellules de Müller occupent toute l'épaisseur de la rétine, mais leur noyau est situé dans la couche nucléaire interne (fig. 2-9). Elles entourent, grâce à leurs nombreuses expansions cellulaires, les neurones et leurs expansions (dendrites et axones) des deux couches plexiformes, et les cellules ganglionnaires (et leurs axones).



Fig. 2-8 Coupe centrée sur les cellules ganglionnaires.

Ce sont des cellules avec un noyau central, dans un cytoplasme éosinophile avec un aspect « d'œuf sur le plat » (flèche). Cette couche sépare la couche plexiforme interne (CPI) de la couche des fibres nerveuses (CFN). La rétine est séparée du vitré par la membrane limitante interne (flèche en pointillés). En interne, présence des noyaux de la couche nucléaire interne (CNI) et de la couche plexiforme externe (CPE).

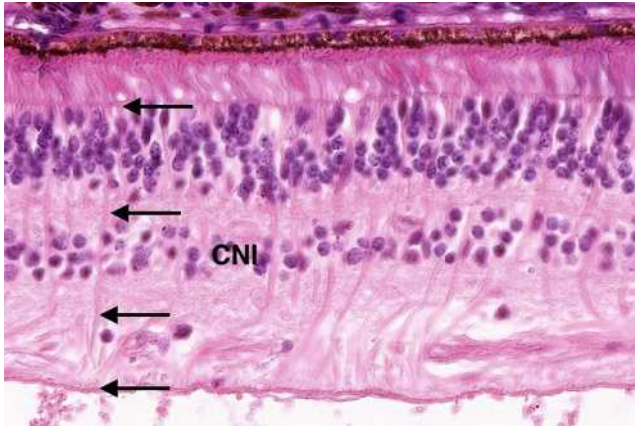


Fig. 2-9 Les noyaux des cellules de Müller sont situés dans la couche nucléaire interne (CNI) et leurs expansions s'étendent sur toute l'épaisseur de la rétine (flèches).

Les seuls endroits où les cellules nerveuses sont en contact les unes avec les autres correspondent aux synapses.

Les cellules de Müller ont un rôle métabolique et de maintien de l'architecture rétinienne. Elles expriment en immunohistochimie la *glial fibrillary acidic protein* ou GFAP (fig. 2-10).

ASTROCYTES

Comme dans le cerveau, il s'agit de cellules stellaires à noyau ovale. Ils sont surtout abondants dans la couche des fibres nerveuses et autour des vaisseaux. Ils expriment aussi la GFAP (fig. 2-10).

MICROGLIE

Il s'agit de macrophages tissulaires (exprimant le CD45). Ces cellules sont présentes à l'interface entre les fibres nerveuses et les cellules ganglionnaires, dans les couches plexiformes et autour des vaisseaux. Elles sont absentes dans la fovéa.

■ VASCULARISATION RÉTINIENNE

Il existe un double système vasculaire dans la rétine : un système extrarétinien et un système intrarétinien.

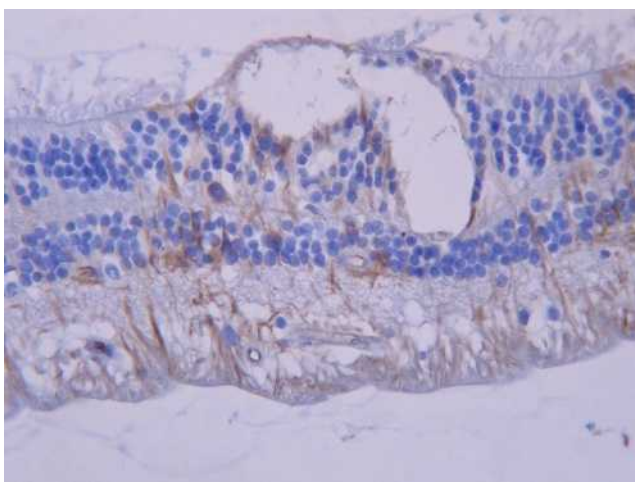


Fig. 2-10 Marquage par la GFAP (brun) des cellules de Müller et des astrocytes.

SYSTÈME EXTRARÉTINIEN

La choriocapillaire vascularise les couches externes et notamment les photorécepteurs. Ce réseau capillaire joue un rôle fondamental dans la vascularisation fovéolaire.

SYSTÈME INTRARÉTINIEN

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) (fig. 2-11). À ce réseau, peuvent s'ajouter des artères surnuméraires comme les artères cilio-rétiennes.

Le réseau veineux correspond aux veines cheminant parallèlement aux artères et se drainant dans la veine centrale de la rétine. Ces veines ont un diamètre plus important.

■ PARTICULARITÉS ANATOMIQUES

MACULA (voir fig. 2-3)

La rétine centrale, d'un diamètre de 1,5 mm, 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 fovéa 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 fovéa, parafovéa et périfovéa.

La fovéa est une dépression de la rétine et comprend la fovéola au centre et le clivus qui borde latéralement la dépression fovéolaire. Sur le plan histologique, les photorécepteurs sont tous des cônes.

ORA SERRATA

L'ora serrata représente la zone de jonction entre le corps ciliaire et la rétine. Cette transition est abrupte, l'épithélium pigmentaire étant en continuité directe avec les cellules pigmentaires de l'épithélium ciliaire, tandis que la neurorétine se poursuit avec la couche des cellules claires de l'épithélium du corps ciliaire. En augmentant en âge, des espaces cystoïdes se forment dans les couches plexiformes. Ces espaces sont remplis de mucopolysaccharides et bordés par les cellules de Müller (fig. 2-12).

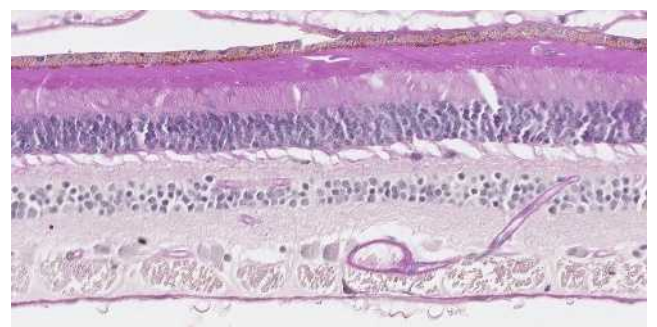


Fig. 2-11 Réseau capillaire dans la rétine marqué par le PAS.

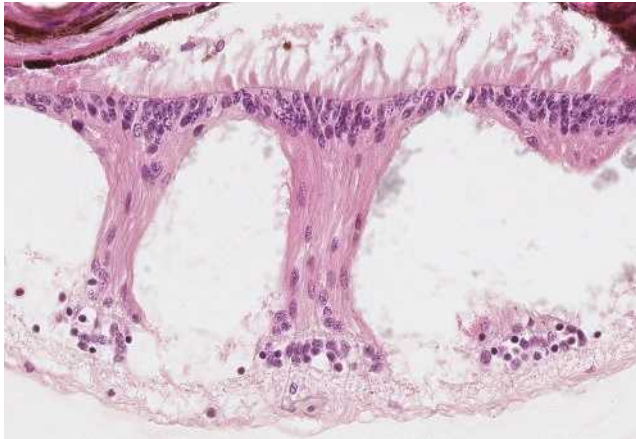


Fig. 2-12 À l'ora serrata, des espaces cystoïdes bordés par les corps cytoplasmiques des cellules de Müller se forment, avec l'âge, dans les couches plexiformes.

TÊTE DU NERF OPTIQUE (voir fig. 2-2)

La papille (ou tête du nerf optique ou disque optique) est l'origine du nerf optique. Elle est constituée par la convergence des fibres nerveuses issues des cellules ganglionnaires. Dépourvue de cellules photoréceptrices, la zone papillaire est « aveugle ». La lame criblée se caractérise par la présence de fibroblastes provenant de la sclère, les fibres nerveuses forment un bombement lorsqu'elles pénètrent la zone prélaminaire. Sa vascularisation, indépendante de l'artère et de la veine centrale de la rétine qui la traversent, est assurée par des capillaires particulièrement sensibles à l'équilibre entre pression oculaire et pression artérielle. Les axones amyéliniques dans la rétine se myélinisent après la papille et forment le nerf optique.

Œdème maculaire

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 (fig. 2-13). L'œdème maculaire prend une disposition en rayon de roue, à centre maculaire et à périphérie externe. À l'examen histologique, il se présente sous forme de vastes espaces à contours ronds ou ovales, remplis d'une substance optiquement vide ou comportant un matériel finement granuleux éosinophile.

Dans une étude en microscopie électronique publiée en 1982, Tso avait analysé 35 cas d'OM ; il avait montré que les kystes étaient localisés dans des couches de la rétine différentes en fonction de l'étiologie de l'OM [6]. Dans l'OM du pseudophaque, les kystes étaient plutôt localisés dans les couches internes de la rétine ; dans les occlusions veineuses rétinienne, ils pouvaient s'étendre dans toutes les couches de la rétine, et dans l'OM diabétique, ils étaient plutôt localisés dans les couches externes de la rétine.

Fine et Brucker [7], puis Yanoff et al. [8] ont examiné en microscopie électronique trois cas d'OMC. Ils suggèrent que

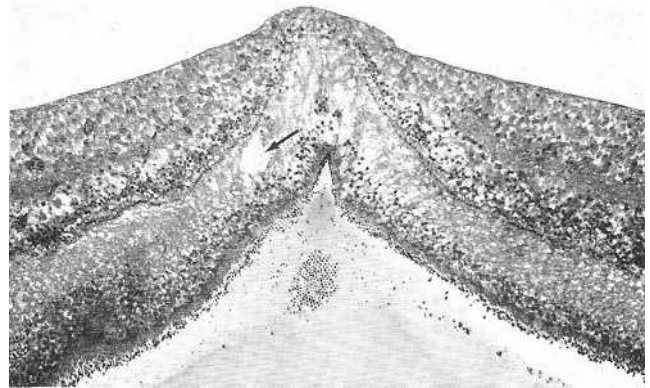


Fig. 2-13 Coupe passant par le centre de la fovéa. L'œdème est présent dans toutes les couches de la rétine, mais prédomine dans la couche des fibres de Henlé, où un petit kyste s'est développé (flèche). (Paraphénylènediamine, $\times 60$, AFIP Neg.81-11576.)

(Source : Yanoff M, et al. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984 ; 28 : 505. Reproduction autorisée.)

l'OM serait initialement intracellulaire : ils ont retrouvé un gonflement cytoplasmique des cellules de Müller, sans augmentation de taille des espaces intercellulaires (fig. 2-14). L'augmentation progressive de ce gonflement cytoplasmique conduirait à la nécrose cellulaire et à une dégénérescence neuronale. Le liquide deviendrait extracellulaire avec la mort de ces cellules ; il s'accumulerait dans le tissu intrarétinien, traversé de « piliers cellulaires » constitués de cellules bipolaires et de cellules de Müller compactées donnant l'aspect de kystes en OCT (fig. 2-15 et 2-16) [9].

Si le liquide semble s'accumuler préférentiellement entre les couches plexiformes externes et internes, leur localisation varie selon l'étiologie de l'OM. D'autres lésions histologiques peuvent être retrouvées en fonction de l'étiologie de l'OM.

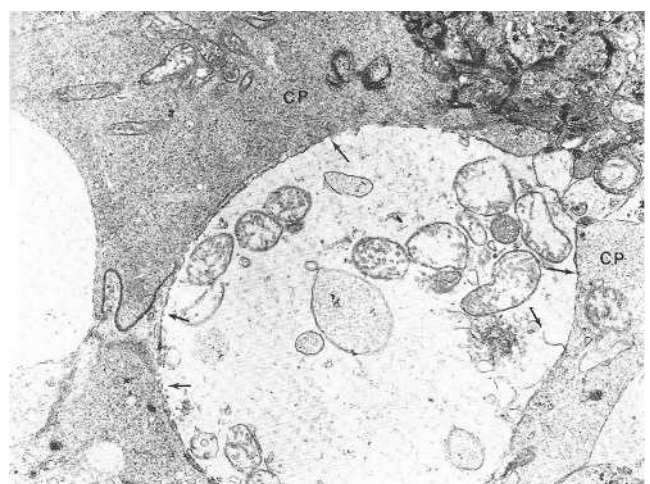


Fig. 2-14 Une coupe au niveau de la couche des fibres de Henlé montre le gonflement des cellules de Müller (MC) témoignant de l'œdème intrarétinien.

Les espaces intercellulaires sont bien visibles et ne sont pas élargis. On observe en plusieurs endroits une rupture de la membrane plasmique de la MC (flèches). (Source : Yanoff M, et al. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984 ; 28 : 505. Reproduction autorisée.)

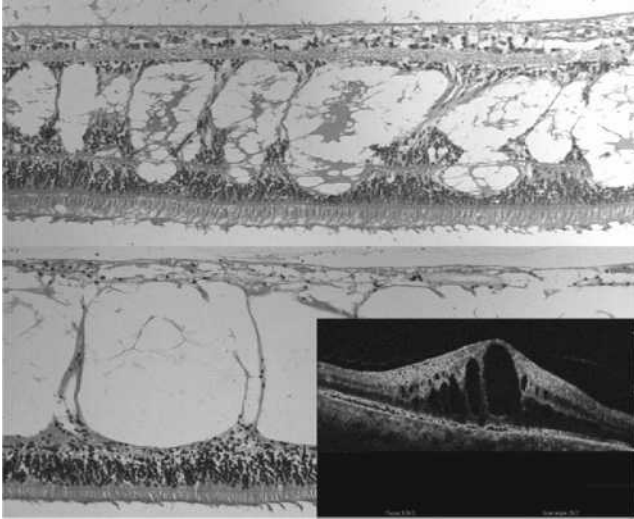


Fig. 2-15 Microscopie optique et OCT (OCT/scanning laser ophthalmoscopy ou SLO ; OTI, Toronto, ONT, Canada) : images de rétine humaine atteinte d'œdème maculaire cystoïde.

Exemples d'OM récent (en haut) et tardif (en bas). Le liquide intrarétinien semble être contenu dans des espaces kystiques intrarétiniens séparés par des piliers.

(Source : Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema invest. *Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52, 5 : 2741-8. Association for Research in Vision and Ophthalmology Copyright © 2015. Reproduction autorisée.)

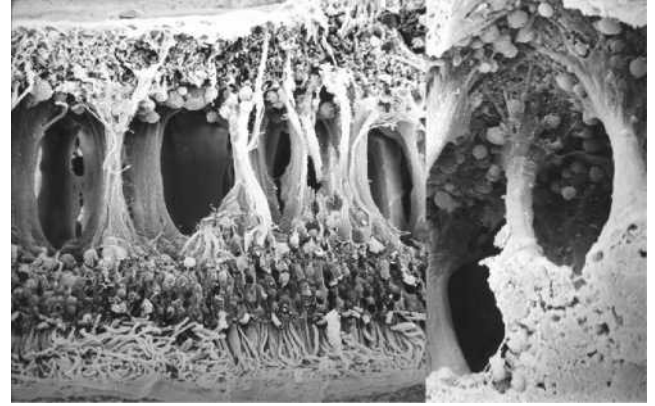


Fig. 2-16 Image en microscopie électronique d'OMC.

Des colonnes de tissu rétinien sont présentes au sein d'un espace continu de liquide intrarétinien. Elles sont constituées par les axones des cellules bipolaires et des cellules de Müller (collection de John Marshall). À droite : détail à fort grossissement.

(Source : Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema invest. *Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52, 5 : 2741-48. Association for Research in Vision and Ophthalmology Copyright © 2015. Reproduction autorisée.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hogan MJ, Alvarado JA, Weddel JE. Histology of the human eye. An atlas and textbook. Philadelphia, London, Toronto : W.B. Saunders Company ; 1971.
- [2] Krstic RV. Human microscopic anatomy. Berlin-Heildeberg : Springer-Verlag ; 1991.
- [3] Lee WR. Ophthalmic histopathology. 2nd ed. London : Springer-Verlag ; 2002.
- [4] Eagle RC. Eye pathology : an atlas and text. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
- [5] Yanoff M, Sassani JW. Ocular pathology. 6th ed. Mosby Elsevier ; 2009.
- [6] Tso MO. Pathology of cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1982 ; 89 : 902-15.
- [7] Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1981 ; 92 : 466-81.
- [8] Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984 ; 28 (suppl) : 505-11.
- [9] Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 2741-8.

Qu'est-ce qu'un œdème maculaire ?

C. CREUZOT-GARCHER, P. MASSIN

La définition de l'œdème maculaire (OM) a connu de profondes évolutions au fil des années tant en raison de l'amélioration des techniques d'exploration que de l'avancée dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans son apparition (fig. 3-1). D'un simple épaissement rétinien maculaire constaté à l'ophtalmoscopie, l'OM a évolué vers un concept plus complexe, commun à de nombreuses pathologies, et dont la pathogénie implique de multiples mécanismes.

De la détection biomicroscopique tardive à une identification précoce grâce aux techniques d'imagerie : l'épaississement maculaire

Le concept d'œdème maculaire est né avec les premiers ophtalmoscopes qui permettaient pour la première fois d'accéder à l'examen du fond d'œil. La description par Louis Auguste Desmarres de l'aspect d'œdème rétinien comme un aspect de « convexité des vaisseaux de la rétine » en 1858 est le premier pas dans la longue histoire de l'OM. Il introduisait, par la description de troubles de la circulation dans la « membrane rétinienne », la notion de congestion et de rétention liquidienne dans la rétine, assez vite complétée par la notion de kystes intrarétiniens. L'affection rétinienne était qualifiée d'œdème par analogie avec ce qui était constaté au niveau des tissus périphériques extra-oculaires. L'apparition de la vision stéréoscopique autorisa une troisième dimension permettant d'amener le concept d'« épaissement rétinien » qui reste encore le *primum movens* associé à l'OM, et de bien décrire l'aspect d'« œdème maculaire kystique » pouvant compliquer une occlusion veineuse, ou un diabète. Au terme de cette première période, l'OM était donc défini par un épaissement de la rétine, associé à des kystes intrarétiniens liquidiens.

L'angiographie à la fluorescéine a permis une avancée majeure dans notre connaissance de l'OM et de la compréhension de la pathogénie de l'OM. En visualisant la diffusion de la fluorescéine à

partir des vaisseaux, elle a confirmé la notion de fuite à partir des vaisseaux rétinien, et à un moindre degré choroïdiens. Cette diffusion du colorant, en dehors des vaisseaux ou à travers des jonctions de l'épithélium pigmentaire défaillantes, a permis de construire les notions de « rupture des barrières hémato-rétiniennes » (BHR), au risque de voir souvent confondre diffusion angiographique et OM. Le remplissage des logettes cystoïdes par la fluorescéine confirmait l'accumulation de liquide dans les kystes intrarétiniens, l'aspect pétaoloïde étant expliqué par la disposition des fibres de Henlé entre lesquelles les kystes se formaient. Ces logettes étaient identifiées comme synonymes de gravité et de chronicité, mais l'explication des conséquences fonctionnelles restait encore imparfaite. Les anomalies observées par ailleurs (vascularite, ischémie, œdème papillaire) ont fait l'âge d'or de l'analyse sémiologique de l'angiographie. Les auteurs peinaient toutefois à définir des caractéristiques angiographiques pathognomoniques de telle ou telle étiologie car le point commun aux signes observés était souvent la rupture des BHR, non spécifique.

L'angiographie à la fluorescéine confortait le concept d'OM en tant que rétention intrarétinienne de liquide, mais soulevait néanmoins quelques interrogations : l'absence de parallélisme entre l'importance des diffusions (qui restaient difficiles à quantifier) et l'acuité visuelle, et l'absence de diffusion angiographique dans certains épaissements maculaires laissaient entrevoir une pathogénie de l'OM plus complexe qu'une simple rupture des barrières.

L'apparition de la tomographie à cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) a constitué probablement l'un des bouleversements les plus importants de l'histoire de l'ophtalmologie depuis l'angiographie, et de celle de l'OM en particulier. La précision obtenue avec successivement les OCT *time domain* puis *spectral domain* a enfin permis une évaluation tant quantitative que qualitative de l'épaississement rétinien. L'épaississement maculaire peut être précisément mesuré, même s'il devient alors évident qu'il n'est pas nécessairement synonyme de rupture de la BHR, ouvrant alors le vaste champ des aspects de « faux œdèmes maculaires » ou des aspects à la limite de l'œdème.

En effet, la confrontation de l'angiographie et de l'OCT a permis de confirmer que, dans bon nombre de cas, existait une corrélation entre les diffusions de fluorescéine observées en angiographie et l'importance de l'épaississement rétinien, et entre les logettes cystoïdes angiographiques et les kystes intrarétiniens en OCT. Mais l'observation de diffusion de fluorescéine, sans épaissement rétinien associé, mettait en lumière l'importance des mécanismes de déshydratation de la rétine, non observables en angiographie, et capables de compenser initialement la rupture

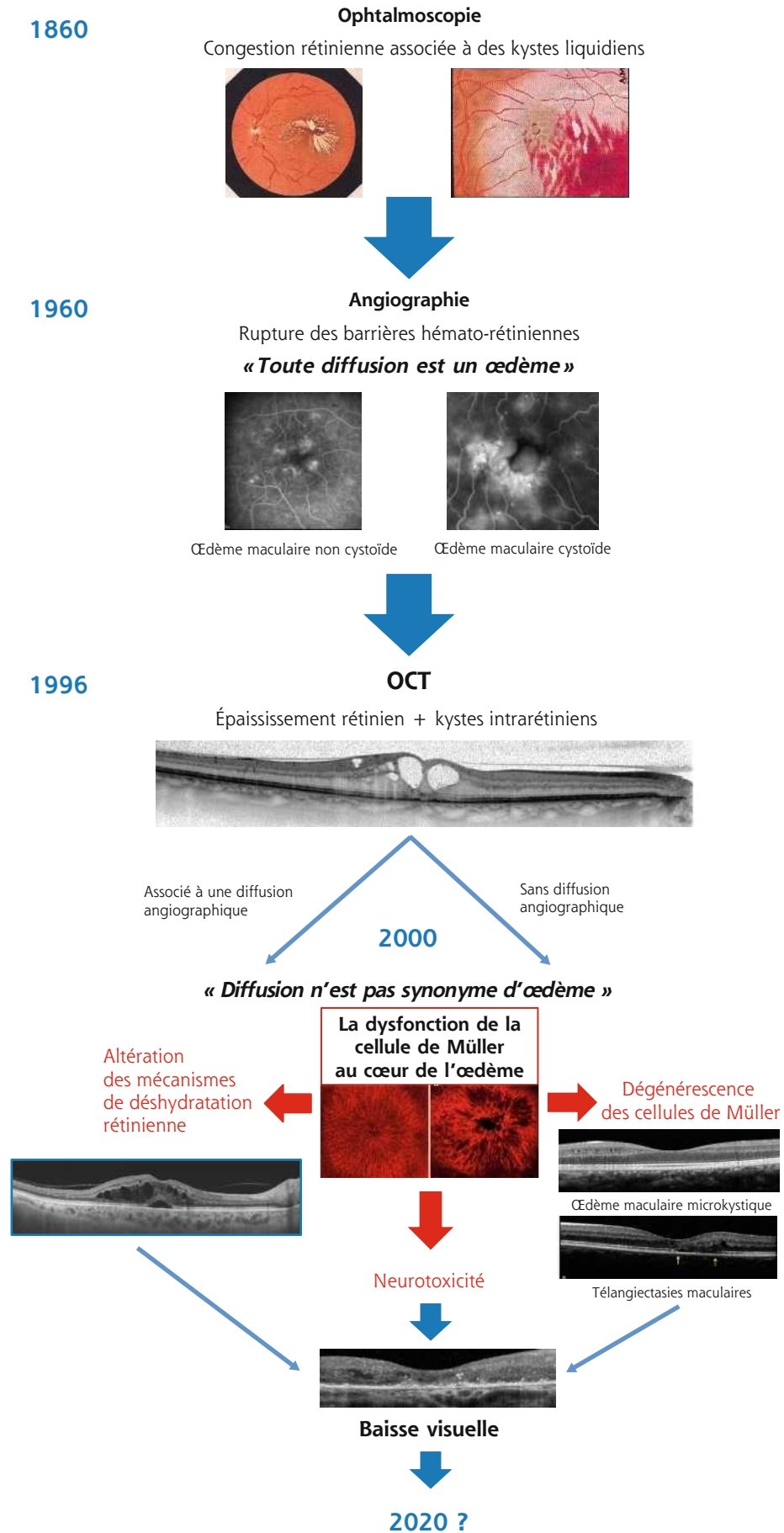
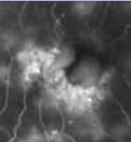


Fig. 3-1 Évolution de la définition de l'œdème maculaire au fil de l'acquisition des connaissances grâce à l'imagerie ou à la recherche fondamentale.



des BHR. La définition de l'OM s'en trouvait modifiée, toute diffusion de fluorescéine, traduisant une rupture de la BHR interne, ne signifiait plus œdème.

À l'inverse, l'observation d'un épaissement maculaire et/ou de kystes intrarétiniens sans diffusion en angiographie suggérait qu'un épaissement maculaire ou la présence de logettes intrarétiniennes n'étaient pas synonymes d'accumulation liquidienne. Ainsi, il apparaissait que d'autres mécanismes que la rupture des BHR pouvaient être impliqués dans la genèse de l'épaississement maculaire, telle la traction dans les schisis rétinien, et que les kystes intrarétiniens pouvaient être dus à une dégénérescence rétinienne, en particulier celle des cellules de Müller, comme dans les téléangiectasies de type II ou les OM microkystiques.

Au vu des apports de l'OCT dans la visualisation objective de l'épaississement maculaire et des altérations des structures intrarétiniennes associées, on peut être surpris qu'aucune classification OCT de l'OM ne se soit réellement imposée, d'autant que l'épaississement maculaire est très souvent un critère essentiel d'évaluation d'efficacité clinique dans les études consacrées à l'OM. Une faible corrélation entre l'épaisseur maculaire et l'acuité visuelle a souvent été rapportée, soulignant bien que nombre d'autres acteurs que l'épaississement maculaire sont impliqués dans la baisse visuelle due à l'OM. L'analyse de plus en plus précise des structures intrarétiniennes grâce à la résolution croissante des nouvelles générations d'OCT permet d'appréhender le lien entre l'intégrité de ces structures et l'acuité visuelle. On peut raisonnablement penser que, à terme, le raffinement des analyses de l'OCT nous permettra de mieux prédire les capacités de récupération d'un patient donné à un temps donné en fonction des signes observés et des facteurs de mauvais pronostic identifiés.

On constate sur ce bref voyage dans l'histoire de l'œdème, au fil de l'amélioration des techniques d'imagerie, que la confrontation des différents examens est souvent essentielle à la pertinence du diagnostic clinique et à l'interprétation des signes observés. Les dernières années ont vu se développer le concept d'imagerie multimodale, indispensable à la compréhension de ce qui est observé et de son retentissement. L'OCT s'est imposé comme outil de référence dans la prise en charge de l'OM, l'angiographie gardant toutefois tout son intérêt pour définir précisément des zones de fuites ou détecter une ischémie maculaire. En effet, l'OCT ne met en évidence que les conséquences tissulaires de l'œdème et n'analyse pas réellement la composante vasculaire de celui-ci. Cette situation sera probablement en partie résolue avec l'angio-OCT qui permet l'identification des réseaux superficiels et profonds de la maille capillaire maculaire. Mais l'angio-OCT ne supplantera pas l'angiographie, car le contenu vasculaire qu'il montre n'est détecté que s'il est en mouvement.

De l'imagerie aux hypothèses physiopathogéniques

Les progrès de l'imagerie ont grandement contribué à la compréhension du fonctionnement des BHR. La distinction entre œdèmes intra- et extracellulaires et le rôle clé joué par les cellules gliales de Müller ont été grandement renseignés par les données issues de la recherche fondamentale venant confirmer les hypothèses physiopathologiques. Les cellules gliales sont alors passées d'un simple statut de cellules de soutien à des acteurs essentiels dans la genèse et la régulation des phénomènes exsudatifs, angiogéniques

et inflammatoires. La distinction entre œdèmes intra- et extracellulaire permet de mieux appréhender les phénomènes œdémateux sans diffusion. Ainsi, peuvent se combiner l'œdème intracellulaire, sans altération des BHR avec gonflement des cellules de Müller, et œdème extracellulaire, secondaire à une rupture des BHR interne et/ou externe. S'intriquent parfois la pression hydrostatique et la pression osmotique des différents secteurs, notamment dans l'OM diabétique ou les occlusions veineuses.

L'ensemble de ces mécanismes initiaux va s'accompagner d'une sécrétion de médiateurs inflammatoires réactionnels à la pathologie, mais également nécessaires à la réparation des altérations tissulaires et de la BHR. Les cellules rétinien, gliales en particulier, deviennent alors souvent les acteurs de leur propre attaque. Les dégâts observés au niveau des photorécepteurs sont donc aussi la résultante de l'effet délétère de tous ces mécanismes de défense. À cette atteinte des cellules de la rétine externe s'ajoute parfois celle des cellules neuronales dont les lésions définitives peuvent perdurer alors que l'œdème a disparu.

Des limites de l'épaisseur maculaire : l'absence de corrélation anatomie/fonction

La plupart des études cliniques retiennent la mesure de l'acuité visuelle comme critère d'efficacité des thérapeutiques. Ce critère, qui semble logique puisque reflétant directement l'impact de la maladie pour le patient, cache mal ses faiblesses : une reproductibilité discutable, un reflet très imparfait du ressenti du patient (prenant mal en compte la sensibilité aux contrastes, les scotomes ou la vision des couleurs), aboutissant in fine à une représentation très quantitative d'une variable éminemment qualitative. L'apparition de techniques comme la micropérimétrie apportera probablement une évaluation plus qualitative de la fonction maculaire. On perçoit bien la nécessité de disposer d'outils fiables d'évaluation fonctionnelle en complément de la simple mesure de l'acuité visuelle. La prise en compte des données de qualité de vie semble également nécessaire dans notre choix des options thérapeutiques : une molécule qui s'accompagne d'une amélioration (ou du maintien) de l'acuité visuelle de l'ordre de 2 à 3 lettres après 2 ans d'injections mensuelles se doit nécessairement d'être confrontée à cette dimension, tant l'impact individuel (pour le patient) mais également sociétal est important.

Le caractère inexorable de la perte de vision chez un patient présentant un OM chronique en raison des conséquences sur la rétine externe a toutefois modifié nos pratiques : pour limiter la pérennité des événements biologiques délétères associés à l'œdème, on le traite plus précocement dans les occlusions veineuses, on prévient davantage l'OM du diabétique lors des traitements par photocoagulation panrétinienne, voire on envisage de limiter le laser pour préserver la fonction visuelle. On évolue enfin vers un concept plus proche de la meilleure acuité visuelle finale possible et pas simplement celui du meilleur gain visuel. La définition de véritables biomarqueurs d'imagerie devrait nous permettre de tendre vers une optimisation et une personnalisation des traitements de l'OM dont l'histoire n'est encore écrite que pour ses premiers chapitres.

Physiopathologie générale des œdèmes maculaires

COORDONNÉ PAR P. MASSIN, R. TADAYONI

1 – INTRODUCTION

R. TADAYONI

L'œdème maculaire est classiquement diagnostiqué et même défini par un épaissement maculaire dont la cause est une rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) et la conséquence une baisse d'acuité visuelle. En effet, en conditions normales, un système complexe permet de conserver des conditions optimales pour le fonctionnement de la rétine externe et interne malgré la présence d'un environnement liquidien (vitré), d'un haut niveau d'énergie (lumière), de forts niveaux de transfert d'oxygène (choriocapillaire) et de la nécessité d'un milieu extracellulaire parfaitement contrôlé et détoxifié pour la neurotransmission.

Ce système complexe inclut le contrôle précis des échanges avec le sang des vaisseaux rétinien (barrière hémato-rétinienne interne ou BHRi) et de la choriocapillaire (barrière hématorétinienne externe ou BHRe). À ces deux mécanismes puissants et relativement lents de contrôle, s'ajoute un système rapide et précis de transfert et d'échange d'ions, d'eau ou de toxines assuré par les cellules gliales. Ces cellules gliales, surtout macrogliales (astrocytes et plus particulièrement les cellules de Müller), sont aussi responsables de la cohésion rétinienne, quand les cellules microgliales en assurent la défense avec une variété de réponses inflammatoires possibles au niveau de la rétine.

La barrière hémato-rétinienne interne commence à être mieux connue, ainsi que ses mécanismes de régulation (voir chapitre 4.2). Sa rupture, ou autrement dit son dysfonctionnement traduit par des transferts anormalement élevés vers la rétine, est la cause la plus reconnue de l'œdème maculaire. Cette rupture peut être due à diverses maladies allant du diabète aux occlusions veineuses. Cette barrière, afin d'être restaurée, est la cible directe de plusieurs médicaments utilisés pour le traitement des œdèmes maculaires indépendamment de la maladie causale.

Un dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne externe, moins connue, peut aussi causer un œdème maculaire. Elle peut se voir dans de nombreuses maladies seule ou associée à la rup-

ture de la barrière hémato-rétinienne interne (voir chapitre 4.3). C'est aussi une partie plutôt ignorée de la physiopathologie des néovaisseaux choroïdiens et de la baisse d'acuité visuelle qui les accompagne. Pourtant c'est sa restauration qui semble être la principale explication de l'amélioration de l'acuité visuelle retrouvée avec les traitements d'aujourd'hui.

La rupture de ces barrières devient surtout un problème lorsque les autres mécanismes de régulation fine de l'homéostasie rétinienne sont débordés. Les cellules gliales sont les principaux acteurs de contrôle et de maintien de cette homéostasie (voir chapitre 4.4). Une fois épuisées, ces cellules dysfonctionnent à leur tour ; elles ne peuvent plus assurer les conditions du milieu intercellulaire adéquates au fonctionnement neuronal ou à la détoxification indispensable à la survie cellulaire.

Cette perte du contrôle du milieu intercellulaire et ses conséquences sur les cellules rétinien vont alors provoquer les symptômes fonctionnels de l'œdème maculaire, mais aussi contribuer à des altérations définitives du tissu rétinien (voir chapitre 4.5). Si les cellules ne peuvent plus fonctionner, l'acuité va baisser d'avantage, et si ces cellules continuent à être dans un milieu hostile, elles peuvent disparaître et induire des altérations supplémentaires, compromettant ainsi les chances d'une restauration complète de la vision, même après une guérison éventuelle de la maladie ou le contrôle de la cause.

Au moins deux autres éléments doivent être ajoutés à cette séquence d'événements. Le premier concerne les cytokines, en particulier le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (voir chapitre 4.6), et les cytokines inflammatoires (voir chapitre 4.7). Ces cytokines, en particulier le VEGF, peuvent avoir un rôle en amont de la rupture de la barrière hémato-rétinienne, mais aussi en aval une fois l'œdème installé, sous forme de réaction inflammatoire à la souffrance rétinienne. Cette réaction à laquelle s'associe aussi une réaction cellulaire, en particulier avec les cellules microgliales, peut ainsi instaurer

un cercle vicieux entretenant l'œdème et ses réactions néfastes. Ces cytokines sont aussi la cible des traitements actuels, de manière spécifique avec les anti-VEGF ou moins spécifique avec les corticoïdes.

Le second concerne tous les éléments aggravants qui peuvent dans certaines circonstances s'associer aux éléments causaux pour aggraver un œdème maculaire ou même en être l'élément déclenchant. Le plus connu de ces facteurs est le vitré, dont une attache anormale peut influencer l'œdème maculaire, et qui sert de réservoir tant pour les cytokines causales que les médicaments utilisés pour le traitement de l'œdème (voir chapitre 4.8). D'autres facteurs peuvent aussi intervenir comme, en absence de régulation vasculaire appropriée, la pression artérielle.

La rupture de la barrière avec l'épaississement et la perte de transparence de la rétine, le dysfonctionnement et la mort cellulaire progressive vont tous aboutir à une altération des fonctions visuelles. L'altération de la vision est donc multifactorielle dans les œdèmes maculaires. Elle est aussi multiforme et la mesure de l'acuité visuelle peut être enrichie par d'autres mesures permettant de mieux comprendre le handicap causé par l'œdème maculaire (voir chapitre 4.9).

La complexité des mécanismes détaillés dans ce chapitre permet de comprendre facilement pourquoi l'œdème maculaire, mal-

gré sa définition, ne peut être réduit à un simple épaississement de la rétine et à une baisse d'acuité visuelle consécutive. Ainsi les décalages constatés entre la fonction visuelle et l'étude grossière de l'anatomie rétinienne ne sont guère surprenants. Une étude plus fine de l'œdème et de ses conséquences, ainsi qu'une mesure plus précise de la vision pourront peut-être permettre de réduire ce décalage. Ces connaissances ouvrent des perspectives pour une meilleure utilisation des thérapeutiques existantes mais aussi vers la possibilité de nouvelles cibles.

Aujourd'hui, nous pouvons enfin tracer les traits grossiers de la physiopathologie de l'œdème maculaire : une maladie cause une dérégulation de la barrière hémato-rétinienne interne et/ou externe. Cette dérégulation va à son tour submerger les mécanismes de régulation propre de la rétine causant un dysfonctionnement (altération visuelle réversible), puis une mort cellulaire et des dommages tissulaires (altération visuelle irréversible). Certaines réactions à ces dommages et d'autres facteurs annexes vont aussi agir comme facteurs aggravants, ou créer un cercle vicieux entretenant l'œdème. Plus en amont et plus tôt cette chaîne physiopathologique est rompue, plus on peut espérer restaurer la rétine et la fonction visuelle.

2 – BARRIÈRE HÉMATO-RÉTINIENNE INTERNE

DA. ANTONETTI¹

L'essentiel

- Les barrières hémato-réiniennes interne (BHRi) et externe (BHRe) assurent le maintien de l'absence de fluide intrarétinien contribuant ainsi à la conservation d'une bonne vision.
- La BHRi est constituée des jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires rétiens non fenêtrés, des péricytes et des pieds des cellules macrogliales de la rétine (astrocytes et cellules gliales de Müller). Ces différents composants assurent l'étanchéité de la BHR.
- La rupture de la BHRi peut survenir lorsque ces mécanismes de maintien de l'étanchéité sont dépassés. Le VEGF-A est particulièrement impliqué dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire. La restauration de cette BHR passe par la récupération de son étanchéité soit par diminution du taux de VEGF-A, soit par renforcement des jonctions serrées entre les cellules endothéliales sous l'action des corticoïdes.

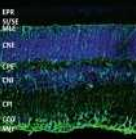
La formation et le maintien BHR sont indispensables au bon fonctionnement visuel. La perte de ces barrières contribue à un grand nombre de pathologies rétiennes. Il existe une BHRi (que nous détaillerons ici) et une BHRe formée par les cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) unies entre elles par des jonctions serrées. Le rôle de ces BHR est d'assurer le maintien d'un environnement spécialisé au sein de la neurorétine. Par ailleurs, de multiples types cellulaires (neurones et cellules gliales) sont requis pour assurer la fonction visuelle ; ils sont organisés au sein de la rétine en différentes couches cellulaires.

Constituants moléculaires de la barrière hémato-rétinienne interne

La vascularisation rétinienne, comme d'autres systèmes vasculaires au sein du système nerveux central nécessite une barrière hémato-neuronale.

La BHRi contrôle les échanges de métabolites et de déchets entre la lumière des capillaires et vaisseaux rétiens, et la neurorétine. Elle est formée par l'interaction de cellules gliales

1. Textet traduit par A. Giocanti-Aurégan.



rétiennes (pied des cellules gliales de Müller et des astrocytes), les péricytes et les cellules endothéliales (fig. 4-1). La BHRi contrôle la perméabilité entre le secteur plasmatique et le secteur neurorétinien et consiste en un réseau jonctionnel complexe entre les cellules endothéliales (capillaires rétiens non fenestrés). La BHRi permet de maintenir un environnement rétinien approprié au fonctionnement neuronal correct. Les péricytes renforcent les cellules endothéliales par la sécrétion d'angiopoïétine 1 [1], qui favorise l'expression des protéines constituant les jonctions serrées.

■ COMPOSITION

La BHRi est composée de complexes de jonctions serrées et adhérentes (fig. 4-2). Les cellules endothéliales rétiennes possèdent des systèmes de jonctions serrées bien développés qui leur confèrent un haut degré de contrôle de la perméabilité des fluides et des solutés. Les jonctions serrées restreignent le flux de nombreuses substances telles que les lipides et les protéines [2, 3]. Les capillaires rétiens sont relativement imperméables, même aux particules aussi petites que les ions sodium [4]. Les jonctions adhérentes sont essentielles au développement de la barrière et influencent la formation des jonctions serrées [5–8]. Ensemble les jonctions serrées et adhérentes créent une barrière protectrice du parenchyme neuronal.

Dans la rétine humaine, l'expression des jonctions serrées débute à la 24^e semaine de grossesse [9]. Au cours du temps, l'expression des protéines des jonctions serrées augmente dans le cerveau, dans les vaisseaux rétiens et dans les cellules de l'EP, aboutissant à une diminution de la perméabilité



Fig. 4-1 Coupes de capillaire rétinien de rat vu en microscopie électronique représentant les différents composants de la BHRi avec une hématie visible à l'intérieur du capillaire rétinien.

Membrane basale (B), cellule endothéliale (E), péricyte intramural (P) et cellules gliales (G) composées des extensions des cellules gliales de Müller et des astrocytes rétiens et jonctions cellulaires (CJ) [42]. (Source : Runkle EA, Antonetti DA. The Blood-Brain and Other Neural Barriers. *Methods in Molecular Biology* 2011 ; 686 : 133-48. © Springer Science+Business Media, LLC 2011. Reproduction autorisée.)

et l'établissement des barrières hémato-cérébrales et hémato-rétiennes [10–16]. Les jonctions serrées comportent deux fonctions : celle de filtre qui contrôle le passage de fluide, et celle de barrière qui empêche les mouvements des protéines et des lipides entre le pôle apical et basolatéral des cellules endothéliales. Les jonctions serrées sont composées de plus de 40 protéines, à la fois transmembranaires et intracellulaires. Les protéines transmembranaires comprennent les occludines, la tricelluline, la famille des claudines et les molécules d'adhésion jonctionnelle (*junctional adhesion molecules* ou JAM). Les protéines transmembranaires sont reliées au cytosquelette par la famille des *zonulae occludens* (ZO).

■ CLAUDINES

La famille des claudines comprend 24 types protéiques de poids moléculaire moyen compris entre 20 et 27 KDa, avec quatre domaines transmembranaires et deux boucles extracellulaires, avec des extrémités N et C terminales intracellulaires.

Les claudines 1, 5 et 15 sont présentes au niveau des cellules endothéliales et contribuent à la BHRi [17, 18]. Dans des conditions d'hypoxie, l'expression rétinienne de la claudine 5 est réduite de 59 % et la perméabilité vasculaire est augmentée [19].

■ OCCLUDINES

L'occludine a été la première protéine identifiée des jonctions serrées. Cette protéine est composée d'une terminaison N-terminale intracytoplasmique, quatre domaines transmembranaires, deux boucles extracellulaires, une boucle intracellulaire et une extrémité C-terminale. L'occludine est une protéine de poids moléculaire d'environ 59 KDa qui contribue au contrôle des propriétés de barrière étanche et au contrôle du trafic des protéines de jonction dans les cellules endothéliales rétiennes.

L'analyse spectrométrique a permis de mettre en évidence plusieurs sites de phosphorylation au niveau des occludines dans les cellules endothéliales rétiennes bovines (BREC) traitées par du VEGF-A [20]. Cette phosphorylation conduit à une ubiquitination (fixation de molécules d'ubiquitine, qui sont un marqueur des protéines à éliminer) des occludines et une endocytose des jonctions serrées.

Une mutation de l'un de ces sites de phosphorylation a permis d'empêcher l'endocytose des protéines de jonctions serrées induite par le VEGF, et a bloqué l'augmentation induite par le VEGF de la perméabilité vasculaire [21]. Ceci confirme le lien étroit entre la présence de VEGF et la perturbation de ces systèmes de jonctions étanches.

■ MOLÉCULES D'ADHÉSION JONCTIONNELLE (JAM)

Les molécules d'adhésion jonctionnelle (*junctional adhesion molecules* ou JAM) comprennent un seul domaine transmembranaire. L'extrémité C-terminale est intracellulaire et l'extrémité N-terminale extracellulaire contient deux domaines « immunoglobuline-like » (mimant une immunoglobuline) [22]. Les JAM, composées de JAM-A, -B et -C, interagissent directement avec ZO-1 et *partitioning defective 3* (Par-3). Par-3 forme le complexe de polarité en interagissant avec la protéine kinase C atypique (*atypical protein kinase C* ou aPKC) et se fixant à Par-6. Cette polarité est nécessaire pour la formation et le maintien de ces JAM dans les cellules épithéliales.

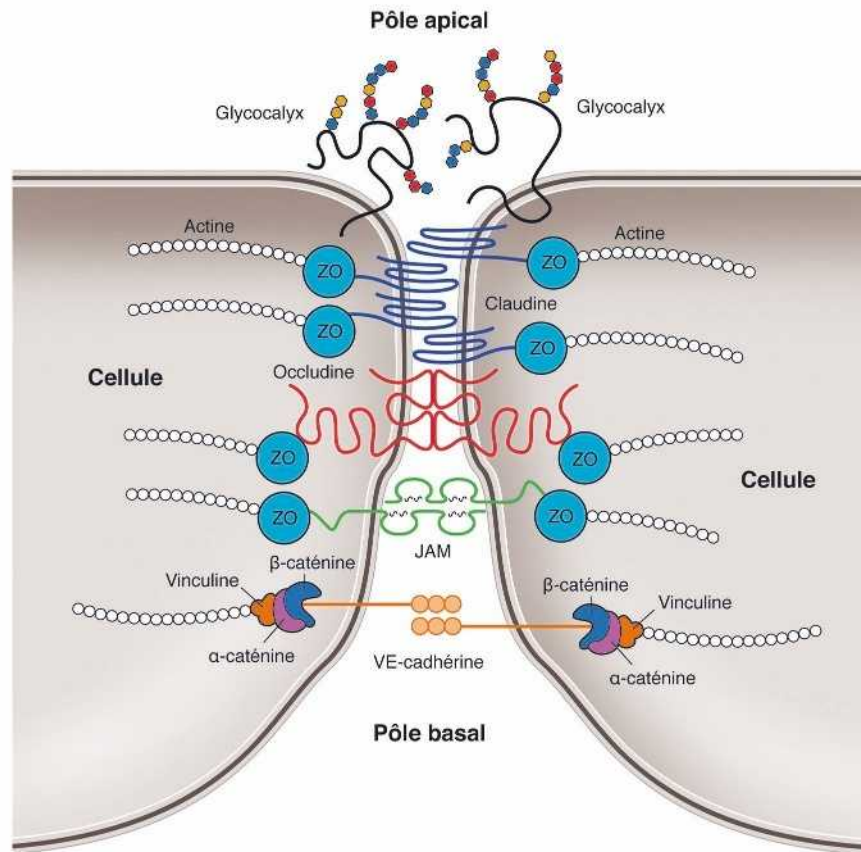


Fig. 4-2 Modèle de BHRi composée de jonctions serrées et de jonctions adhérentes.

Le haut de la figure représente la lumière du capillaire rétinien. Les jonctions serrées correspondent aux protéines transmembranaires claudines, occludines et JAM associées aux protéines architecturales ZO, elles-mêmes connectées à l'actine (au pôle apical des cellules). À l'opposé, les jonctions adhérentes sont concentrées au pôle basal des cellules, et regroupent les VE-cadhérines (cadhérines de l'endothélium vasculaire), associées à la β -caténine et à l' α -caténine qui connecte la vinculine puis l'actine.
(D'après Runkle EA, et al. [42].)

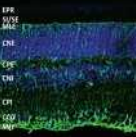
■ ZONULA OCCLUDENS

Les *zonulae occludens* (ZO) connectent les protéines transmembranaires des jonctions serrées au cytosquelette. En se liant à d'autres protéines ZO, elles contribuent à la création d'un réseau de jonctions. ZO-1 (210–225 kDa) a été la première protéine de jonction serrée identifiée suivie de ZO-2 (180 kDa) et ZO-3 (130 kDa) [23–27]. Dans les cellules dépourvues de jonctions serrées, ZO-1 et ZO-2 s'associent avec les jonctions adhérentes [28].

Les protéines ZO sont essentielles pour l'organisation des jonctions serrées. L'absence de calcium induit un désassemblage de ce complexe jonctionnel et permet un réassemblage lorsqu'il est réintroduit. L'utilisation d'un système cellulaire qui n'a pas de ZO-1, ZO-2 et ZO-3 révèle que la famille ZO est essentielle pour la formation de la BHR en dirigeant l'insertion de claudines dans la membrane [29]. In vivo, la délétion des gènes codant pour les ZO-1 [30] et ZO-2 [31] est létale au début de l'embryogenèse de la souris. Cependant, des phénotypes distincts suggèrent des fonctions non redondantes pour ces isoformes. La délétion du gène codant pour ZO-1 entraîne des défauts de développement embryonnaire chez la souris, du sac vitellin et de la membrane vasculaire embryonnaire, suggérant son rôle dans l'angiogenèse [30].

Rupture de la barrière hémato-rétinienne interne

L'élévation du VEGF altère l'intégrité de la BHRi dans de nombreuses conditions pathologiques. Une grande partie de ce qui est connu sur ce phénomène se rapporte à la rupture du complexe de jonctions serrées. L'augmentation de la perméabilité paracellulaire est associée à une réduction ou à une redistribution des occludines [32]. Les modèles animaux de diabète démontrent une diminution du nombre d'occludines rétinienne et une perméabilité vasculaire accrue [33]. Le VEGF-A a pour effet d'affaiblir les jonctions serrées des cellules endothéliales, et augmente également la perméabilité transcellulaire par le biais des cavéoles (vésicules qui proviennent d'une invagination de la membrane plasmique). Elles sont constituées d'un radeau lipidique et d'une protéine transmembranaire, la cavéoline [34]. Hofman et al. [33] ont examiné la perméabilité vasculaire rétinienne après injection intravitreuse de VEGF-A chez le singe, à l'aide d'angiographies à la fluorescéine. Ils ont constaté que le VEGF-A induisait une augmentation de diffusion de colorant ainsi que du nombre de cavéoles.



Réparation de la barrière hémato-rétinienne

Astrocytes, cellules gliales de Müller et péricytes coopèrent afin d'induire les différents composants de la BHR permettant le maintien de son étanchéité. L'expression de la protéine kinase A d'ancrage 12 (AKAP12) dans les astrocytes améliore la formation de la BHR par augmentation de l'angiopoïétine 1 (Ang1) et la diminution de VEGF-A [9]. Le facteur induit par l'hypoxie, HIF-1 α , est un important facteur de transcription associé à une augmentation de l'expression du VEGF-A liée à l'hypoxie [35]. Ang1 est un ligand pour le récepteur Tie2 et l'association Ang1 avec Tie2 stabilise les vaisseaux sanguins et protège contre la néovascularisation et la perméabilité induite par une production excessive de VEGF-A [36–38]. Ces données suggèrent un signal moléculaire provenant des astrocytes, contrôlé en partie par AKAP12, qui induit l'expression des jonctions serrées dans l'endothélium vasculaire et est nécessaire pour le maintien d'une barrière fonctionnelle.

Les glucocorticoïdes ont également un effet important sur la barrière endothéliale. Le récepteur des glucocorticoïdes (*glucocorticoid receptor* ou GR) est maintenu dans un état inactif dans le cytoplasme. L'activation du GR favorise la fonction de barrière en augmentant la teneur en protéines des jonctions serrées [39] et la redistribution de ces protéines vers la membrane cytoplasmique des cellules endothéliales [40]. Les propriétés de barrière induites par les glucocorticoïdes ont été confirmées in vivo [41]. Fait intéressant, les glucocorticoïdes inversent la phosphorylation des occludines et favorisent ainsi la restauration de la perméabilité vasculaire [39].

Conclusion

La rétine est un tissu neuronal hautement spécialisé nécessitant une structure vasculaire unique et un contrôle strict de la perméabilité pour permettre une bonne fonction visuelle. La réglementation des flux de diffusion hémotogène des métabolites dans la rétine est contrôlée par l'EP (BHR) et par les vaisseaux sanguins rétiens spécialisés, qui utilisent un système complexe de jonctions (BHRI) pour réguler la perméabilité et maintenir l'environnement des neurones de la rétine.

Notre compréhension actuelle de la BHRI implique les claudines dans la formation de la barrière, les occludines dans la régulation de la perméabilité, et les ZO dans l'architecture de la barrière par interaction avec des protéines transmembranaires. Cependant, une foule de protéines de jonction supplémentaires ont été identifiées et leur rôle dans la qualité de la BHR reste encore mal défini. En outre, la fonction des cellules gliales (voir chapitre 4.7) et des péricytes pour induire et maintenir la BHRI a été clairement démontrée, mais nous commençons tout juste à comprendre l'interaction complexe entre ces multiples types cellulaires. Les études futures élucidant l'induction et le maintien de la BHR apporteront une meilleure compréhension dans le fonctionnement des différentes molécules utilisées pour restaurer la BHR lorsqu'elle est compromise au cours des maladies rétinienne.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Hori S, Ohtsuki S, Hosoya K, et al. A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro. *J Neurochem* 2004 ; 89 : 503-13.

- [2] Farquhar MG, Palade GE. Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol* 1963 ; 17 : 375-412.
- [3] Van Meer G, Simons K. The function of tight junctions in maintaining differences in lipid composition between the apical and the basolateral cell surface domains of MDCK cells. *EMBO J* 1986 ; 5 : 1455-64.
- [4] Törnquist P, Alm A, Bill A. Permeability of ocular vessels and transport across the blood-retinal-barrier. *Eye* 1990 ; 4 (Pt 2) : 303-9.
- [5] Fukuhara A, Irie K, Nakanishi H, et al. Involvement of nectin in the localization of junctional adhesion molecule at tight junctions. *Oncogene* 2002 ; 21 : 7642-55.
- [6] Fukuhara A, Irie K, Yamada A, et al. Role of nectin in organization of tight junctions in epithelial cells. *Genes Cells Devoted Mol Cell Mech* 2002 ; 7 : 1059-72.
- [7] Miyoshi J, Takai Y. Molecular perspective on tight-junction assembly and epithelial polarity. *Adv Drug Deliv Rev* 2005 ; 57 : 815-55.
- [8] Suzuki A, Ishiyama C, Hashiba K, et al. aPKC kinase activity is required for the asymmetric differentiation of the premature junctional complex during epithelial cell polarization. *J Cell Sci* 2002 ; 115 : 3565-73.
- [9] Choi YK, Kim JH, Kim WJ, et al. AKAP12 regulates human blood-retinal barrier formation by downregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2007 ; 27 : 4472-81.
- [10] Dermietzel R, Krause D. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry. *Int Rev Cytol* 1991 ; 127 : 57-109.
- [11] Hirase T, Staddon JM, Saitou M, et al. Occludin as a possible determinant of tight junction permeability in endothelial cells. *J Cell Sci* 1997 ; 110 (Pt 14) : 1603-13.
- [12] Rizzolo LJ. Polarity and the development of the outer blood-retinal barrier. *Histol Histopathol* 1997 ; 12 : 1057-67.
- [13] Rubin LL, Staddon JM. The cell biology of the blood-brain barrier. *Annu Rev Neurosci* 1999 ; 22 : 11-28.
- [14] Stewart PA, Hayakawa K. Early ultrastructural changes in blood-brain barrier vessels of the rat embryo. *Brain Res Dev* 1994 ; 78 : 25-34.
- [15] Williams CD, Rizzolo LJ. Remodeling of junctional complexes during the development of the outer blood-retinal barrier. *Anat Rec* 1997 ; 249 : 380-8.
- [16] Wolburg H, Lippoldt A. Tight junctions of the blood-brain barrier : development, composition and regulation. *Vascul Pharmacol* 2002 ; 38 : 323-37.
- [17] Morita K, Furuse M, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin multigene family encoding four-transmembrane domain protein components of tight junction strands. *Proc Natl Acad Sci* 1999 ; 96 : 511-6.
- [18] Morita K, Sasaki H, Furuse M, Tsukita S. Endothelial claudin : claudin-5/TMVCV constitutes tight junction strands in endothelial cells. *J Cell Biol* 1999 ; 147 : 185-94.
- [19] Koto T, Takubo K, Ishida S, et al. Hypoxia disrupts the barrier function of neural blood vessels through changes in the expression of claudin-5 in endothelial cells. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 1389-97.
- [20] Sundstrom JM, Tash BR, Murakami T, et al. Identification and analysis of occludin phosphosites : a combined mass spectrometry and bioinformatics approach. *J Proteome Res* 2009 ; 8 : 808-17.
- [21] Phillips BE, Cancel L, Tarbell JM, Antonetti DA. Occludin independently regulates permeability under hydrostatic pressure and cell division in retinal pigment epithelial cells. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 2568-76.
- [22] Chiba H, Osanai M, Murata M, et al. Transmembrane proteins of tight junctions. *Biochim Biophys Acta* 2008 ; 1778 : 588-600.
- [23] Balda MS, Gonzalez-Mariscal L, Matter K, et al. Assembly of the tight junction : the role of diacylglycerol. *J Cell Biol* 1993 ; 123 : 293-302.
- [24] Gumbiner B, Lowenkopf T, Apatira D. Identification of a 160-kDa polypeptide that binds to the tight junction protein ZO-1. *Proc Natl Acad Sci* 1991 ; 88 : 3460-4.
- [25] Itoh M, Morita K, Tsukita S. Characterization of ZO-2 as a MAGUK family member associated with tight as well as adherens junctions with a binding affinity to occludin and alpha catenin. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 5981-6.
- [26] Jesaitis LA, Goodenough DA. Molecular characterization and tissue distribution of ZO-2, a tight junction protein homologous to ZO-1 and the Drosophila discs-large tumor suppressor protein. *J Cell Biol* 1994 ; 124 : 949-61.
- [27] Stevenson BR, Siliciano JD, Mooseker MS, Goodenough DA. Identification of ZO-1 : a high molecular weight polypeptide associated with the tight junction (zonula occludens) in a variety of epithelia. *J Cell Biol* 1986 ; 103 : 755-66.
- [28] Willott E, Balda MS, Heintzelman M, et al. Localization and differential expression of two isoforms of the tight junction protein ZO-1. *Am J Physiol* 1992 ; 262 : C1119-24.
- [29] Katsuno T, Umeda K, Matsui T, et al. Deficiency of zonula occludens-1 causes embryonic lethal phenotype associated with defected yolk sac angiogenesis and apoptosis of embryonic cells. *Mol Biol Cell* 2008 ; 19 : 2465-75.
- [30] Xu J, Kausalya PJ, Phua DCY, et al. Early embryonic lethality of mice lacking ZO-2, but not ZO-3, reveals critical and nonredundant roles for individual zonula occludens proteins in mammalian development. *Mol Cell Biol* 2008 ; 28 : 1669-78.
- [31] Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 23463-7.
- [32] Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, et al. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content : vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. *Penn State Retina Research Group. Diabetes* 1998 ; 47 : 1953-9.
- [33] Hofman P, Blaauwgeers HG, Tolentino MJ, et al. VEGF-A induced hyperpermeability of blood-retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. *Vascular endothelial growth factor-A. Curr Eye Res* 2000 ; 21 : 637-45.
- [34] Feng Y, Venema VJ, Venema RC, et al. VEGF-induced permeability increase is mediated by caveolae. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 ; 40 : 157-67.

[35] Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997 ; 277 : 55-60.

[36] Asahara T, Chen D, Takahashi T, et al. Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization. *Circ Res* 1998 ; 83 : 233-40.

[37] Romero IA, Radewicz K, Jubin E, et al. Changes in cytoskeletal and tight junctional proteins correlate with decreased permeability induced by dexamethasone in cultured rat brain endothelial cells. *Neurosci Lett* 2003 ; 344 : 112-6.

[38] Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med* 2000 ; 6 : 460-3.

[39] Antonetti DA, Wolpert EB, Demaio L, et al. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem* 2002 ; 80 : 667-77.

[40] Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res* 2005 ; 80 : 249-58.

[41] Felinski EA, Cox AS, Phillips BE, Antonetti DA. Glucocorticoids induce transactivation of tight junction genes occludin and claudin-5 in retinal endothelial cells via a novel cis-element. *Exp Eye Res* 2008 ; 86 : 867-78.

[42] Runkle EA, Antonetti DA. The blood-brain and other neural barriers. *Methods in Molecular Biology* 2011 ; 686 : 133-48.

3 – PHYSIOPATHOGÉNIE DE L'ŒDÈME MACULAIRE : LA BARRIÈRE HÉMATO-RÉTINIENNE EXTERNE

F. BEHAR-COHEN, A. DARUICH, A. MATET, P. CRISANTI-LASSIAZ

L'essentiel

- La barrière hémato-rétinienne externe (BHRe) est formée par des *zonulae occludens* (jonctions serrées, sans espace intercellulaire détectable) et des *zonulae adherens* (jonctions adhérentes, maintenant un espace intercellulaire) situées entre les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine.
- La membrane limitante externe participerait aussi à la fonction de barrière.
- La BHRe a pour rôle principal de contrôler les échanges hydro-ioniques et métaboliques entre la choriocapillaire et la rétine externe, tout en garantissant le privilège immunitaire de l'œil et en limitant le passage de substances toxiques.
- La perte de fonction de barrière peut résulter de différents mécanismes plus ou moins intriqués : dysfonction des cellules de l'épithélium pigmentaire, déstabilisation des jonctions serrées, altérations de la membrane limitante externe.
- Les mécanismes impliqués diffèrent en fonction des étiologies de l'œdème maculaire.

L'œdème maculaire (OM) peut être défini comme un excès de fluide dans la neurorétine et/ou dans l'espace sous-rétinien, au niveau de la macula. Il peut se manifester par un épaississement diffus de la rétine, la formation de kystes intrarétiniens et l'accumulation de liquide sous-rétinien. La localisation de l'accumulation de fluide ne permet pas d'en déduire les mécanismes physiopathogéniques. L'OM peut survenir dans la quasi-totalité des pathologies rétinienne, à diverses phases de leur évolution, et résulte fréquemment de processus métaboliques, ischémiques/hypoxiques et inflammatoires.

La barrière hémato-rétinienne externe (BHRe) est formée principalement par l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), couche monocellulaire à jonctions intercellulaires serrées [1]. La BHRe a pour rôle principal de contrôler les échanges hydro-ioniques et métaboliques entre la choriocapillaire et la rétine externe, tout en garantissant le privilège immunitaire de l'œil et en limitant le passage de substances toxiques. Dans une moindre mesure, la membrane limitante externe (MLE) participe également à la fonction de barrière externe. Celle-ci est constituée par des jonctions cellulaires entre cellules de Müller et photorécepteurs ; elle limite la diffusion de fluide entre l'espace sous-rétinien et la rétine interne. Enfin, les jonctions cellulaires serrées des cellules endothéliales de la choriocapillaire et ses fenestrations diaphragmées contribuent également aux transports sélectifs et contrôlés (fig. 4-3).

En conditions physiologiques, les flux entrant dans la rétine proviennent du vitré, de la circulation rétinienne (contrôlée par la BHRi, formée par les jonctions serrées entre les cellules endo-

théliales des capillaires rétinien) et de la choriocapillaire, cette dernière voie étant contrôlée par la BHRe et impliquant des flux traversant l'espace sous-rétinien. De même, une des voies principales de drainage du liquide rétinien repose sur sa résorption par l'EPR et son élimination vers la choroïde. Ces flux à travers la BHRe reposent sur des canaux hydro-ioniques actifs et strictement régulés, qui contribuent à l'homéostasie et la transparence optique des milieux rétinien (fig. 4-4) [2]. Leur fonctionnement sera abordé dans ce sous-chapitre, ainsi que les mécanismes de dérégulation par des facteurs locaux ou systémiques conduisant à un OM.

Structure et fonctions de la barrière hémato-rétinienne externe

■ ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE DE LA RÉTINE

CELLULES DE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE RÉTINIEN

L'EPR est une monocouche de 4 à 6 millions de cellules hexagonales [3], qui s'étend du nerf optique jusqu'à l'ora serrata, pro-

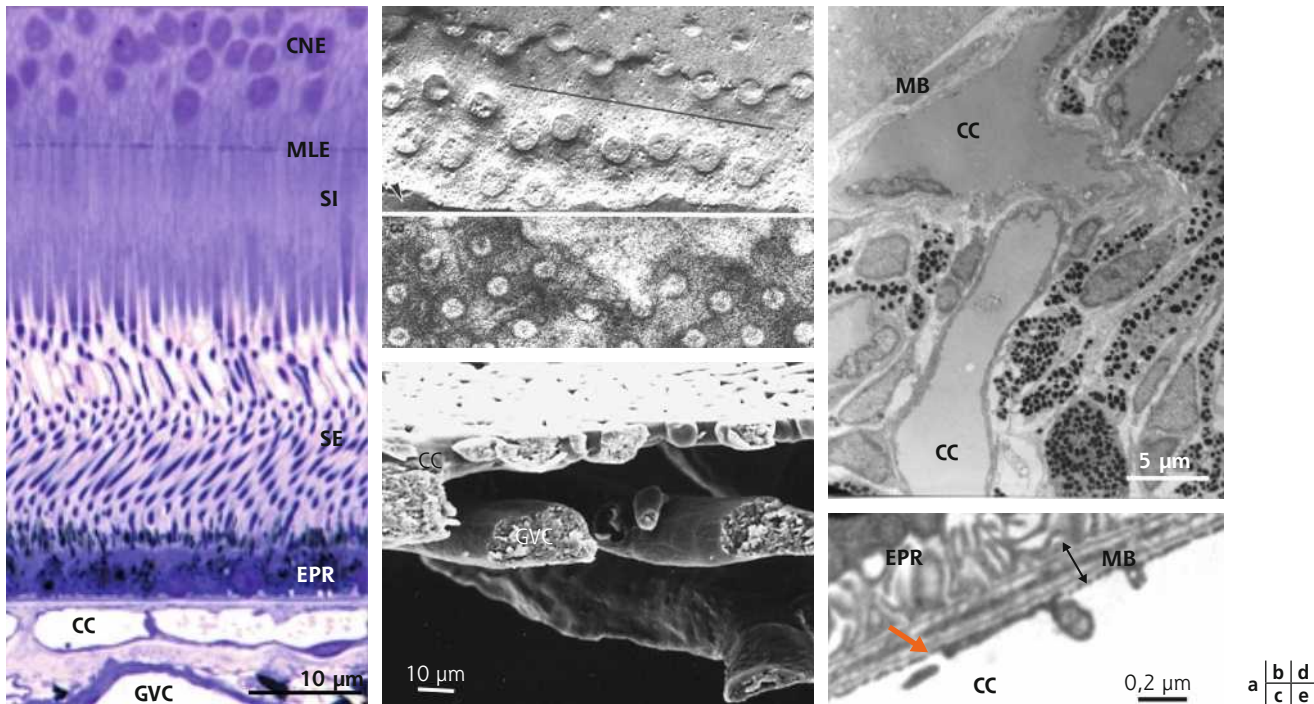


Fig. 4-3 Complexe épithélium pigmentaire-choroïde.

a. Coupe histologique de la rétine humaine montrant les relations entre les cellules de l'EPR et les photorécepteurs sus-jacents et la choriocapillaire sous-jacente. b. Microscopie électronique à transmission montrant des fenestrations dans les cellules endothéliales de la choriocapillaire et les diaphragmes présents dans ces fenestrations qui mesurent environ 700–800 Å. c. Microscopie électronique à balayage d'un moulage de la vascularisation choroïdienne montrant la choriocapillaire et les gros vaisseaux choroïdiens. d. Microscopie électronique à transmission montrant la fusion de la membrane basale de la choriocapillaire avec la membrane de Bruch. e. Microscopie électronique à transmission de la face basale et des villosités de l'EPR, de la membrane de Bruch et des fenestrations des cellules endothéliales de la choriocapillaire dont on distingue un diaphragme (flèche orange).

CC : choriocapillaire; CNE : couche nucléaire externe; EPR : épithélium pigmentaire de la rétine; GVC : gros vaisseaux choroïdiens; MB : membrane de Bruch; MLE : membrane limitante externe; SE : segments externes des photorécepteurs; SI : segment interne des photorécepteurs.

longé en avant par l'épithélium pigmenté du corps ciliaire. Les cellules de l'EPR sont plus denses et plus hautes au niveau de la fovéa. L'EPR occupe une situation stratégique, séparant les photorécepteurs (à sa face interne) de la membrane de Bruch et la choroïde (à sa face externe). La membrane basale de l'épithélium pigmentaire forme la couche la plus interne de la membrane de Bruch. Les cellules de l'EPR possèdent une polarité dans leur composition et dans les fonctions assurées par leurs pôles apical et basal (fig. 4-5). La face apicale présente de nombreuses villosités en contact étroit avec les segments externes des photorécepteurs, permettant d'assurer leur phagocytose et le recyclage d'une partie des photopigments. Une seule cellule de l'EPR se trouve en effet au contact de 35 à 45 segments externes (fig. 4-5). Ces interdigitations, en conjonction avec la matrice extracellulaire et des molécules d'adhésion telles que N-CAM (*neural cell adhesion molecule*) participent à l'adhésion relative entre l'EPR et la rétine neurosensorielle, séparés par un espace virtuel, l'espace sous-rétinien. Plus de 280 protéines participant à la phagocytose des segments externes des photorécepteurs ont été identifiées au sein de ces microvillosités dont des enzymes du cytosquelette, des composants de la matrice extracellulaire, des transporteurs et des intégrines [4–6]. Le canal Na/K/ATPase, principalement exprimé à la face apicale des cellules de l'EPR, assure le transport ionique transépithélial, critique pour la fonction de pompe de l'EPR (voir fig. 4-4). Une autre protéine de la membrane apicale, *chloride intracellular channel 4* (CLIC4), est impliquée dans la régulation du transport ionique et l'adhésion entre EPR et photorécepteurs.

À la membrane basale de l'EPR se trouvent des intégrines ($\alpha 3 \beta 1$, $\alpha 6 \beta 1$ et $\alpha v \beta 3$) qui participent à l'attachement des cellules à la membrane de Bruch, ainsi que la bestrophine-1 (Best-1), un canal au chlore calcium-dépendant. Certains transporteurs se trouvent aux

deux faces des cellules de l'EPR, comme le transporteur du glucose GLUT1, tandis que certaines fonctions sont assurées par des transporteurs différents à la face apicale et basale de la cellule, telle que l'élimination du lactate depuis l'espace sous-rétinien assurée respectivement par MCT1 (*monocarboxylate transporter 1*) et MCT3 (voir fig. 4-4) [7].

La distribution intracellulaire des organelles présente également une polarité en rapport avec les fonctions de l'EPR. Dans la partie apicale de la cellule, à proximité des microvillosités responsables de la phagocytose des segments externes, on note la présence de lysosomes contenant des enzymes hydrolytiques, de phagosomes contenant des inclusions lamellaires de membranes de photorécepteurs, et du réticulum endoplasmique. On y trouve aussi des grains de mélanine dont on présume qu'ils absorbent la lumière visible et les ultraviolets, permettant de limiter les dommages rétinien liés aux radicaux libres, optimisant ainsi la qualité optique en réduisant la dispersion lumineuse. Dans les portions cellulaires centrale et basale se concentrent des grains de lipofuscine, produits par la dégradation des segments externes, ainsi que de nombreuses mitochondries, indiquant la forte dépense énergétique due à la fonction pompe des cellules de l'EPR. Le noyau cellulaire se situe quant à lui dans la partie basale de la cellule (voir fig. 4-5).

La face latérale de la membrane plasmique est pourvue de jonctions intercellulaires, à l'extrémité apicale des cellules. Cette barrière terminale constitue le principal élément de la BHRé (voir fig. 4-5).

JONCTIONS CELLULAIRES DANS L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE RÉTINIEN

La BHRé est principalement formée par des *zonulae occludens* (jonctions serrées, sans espace intercellulaire détectable) et des

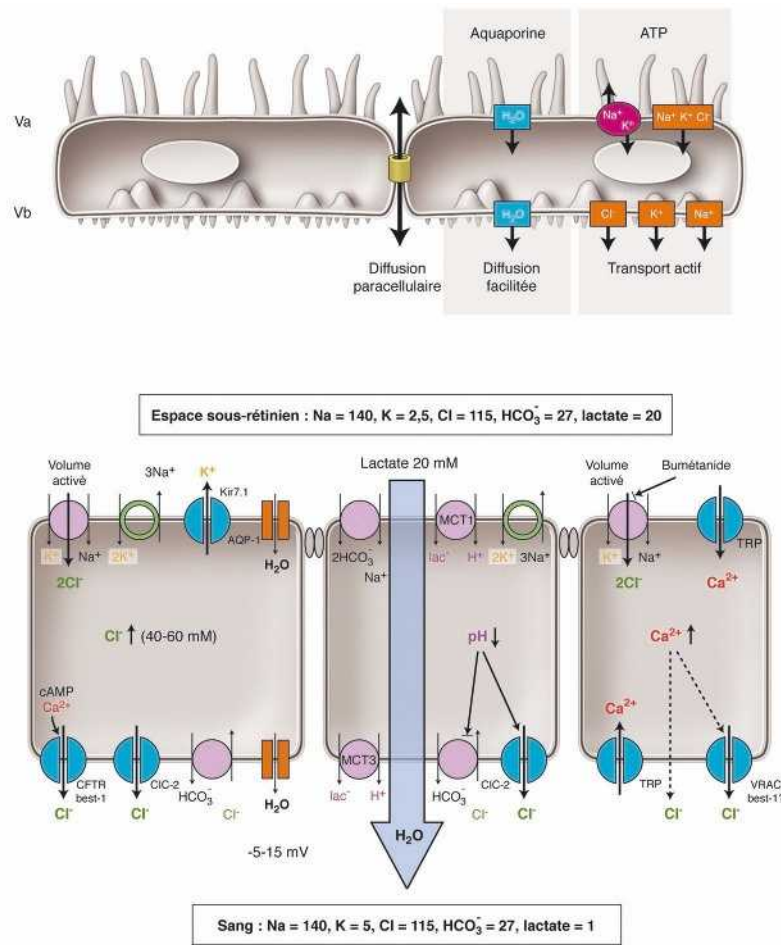


Fig. 4-4 Transport transépithélial.

a. Représentation schématique de l'EPR avec ses villosités apicales (Va) et basales (Vb), son complexe jonctionnel apical (cylindre orange) et les différents mécanismes de transport transcellulaire. b. Mécanismes du transport transépithélial actif. À gauche : le transport d'eau et de chlore s'effectue du pôle apical au pôle basal grâce à un transport actif de Na⁺/K⁺/2Cl⁻. L'eau suit le transport de Cl⁻ par des canaux à eau. Au milieu : les changements de pH (régulés par les transporteurs Na⁺/HCO₃⁻ et Cl⁻/HCO₃⁻) activent les transporteurs monocarboxylate (MCT1 et MCT3) qui transportent le lactate et l'eau à travers les cellules d'EPR. À droite : des canaux Na⁺/K⁺/2Cl⁻ et Cl⁻ sensibles au changement de volume des cellules induisent des modifications de calcium intracellulaire avec une probable induction de canaux TRP (transient receptor potential channel) et de canaux K⁺ dépendant du calcium.

zonulae adherens (jonctions adhérentes, maintenant un espace intercellulaire) situées entre les cellules de l'EPR. Ces jonctions appartiennent au groupe des structures membranaires intégrales et sont connectées au cytosquelette d'actine via différentes molécules adaptatrices. Les principaux groupes de protéines qui forment les zonulae occludens sont les claudines (en particulier la claudine-5) et l'occludine. Le domaine cytoplasmique de l'occludine interagit avec des protéines à domaine PDZ, notamment ZO-1 qui régule la prolifération, la différenciation cellulaire et l'homéostasie de l'EPR. Il existe également des JAM (JAM), en particulier JAM-A qui contrôle la polarisation apico-basale et régule la perméabilité de l'épithélium, et JAM-C qui régule le contact intercellulaire via le recrutement de la N-cadhérine et de ZO-1. Il existe aussi des protéines kinases atypiques, indépendantes du calcium, responsables de la phosphorylation des protéines de jonction, comme la protéine kinase C-zeta ou PKC-ζ (voir fig. 4-5).

Les jonctions adhérentes maintiennent une séparation de 20 nm entre les cellules de l'EPR. Les cadhérines sont les principales composantes des jonctions adhérentes (voir fig. 4-5). Ces protéines transmembranaires interagissent avec de nombreuses protéines cytoplasmiques : caténines, α-actine et vinculine. Les jonctions adhérentes initient et maintiennent l'adhésion intercellulaire et la régulation du cytosquelette d'actine, stabilisent la forme

polygonale des cellules, et participent à la signalisation intercellulaire et à la régulation transcriptionnelle [8].

Des gap-junctions, laissant un espace intercellulaire de 2 nm, sont aussi présentes dans la membrane latérale des cellules de l'EPR, proches de leur pôle basal. Constituées principalement de connexine, elles jouent un rôle prépondérant dans l'échange d'électrolytes et de métabolites.

Enfin, des desmosomes (macula adherens) ont été occasionnellement décrits entre les cellules de l'EPR chez l'homme, formant des complexes avec les mitochondries. Ils sont potentiellement impliqués dans des fonctions de soutien métabolique et de régulation du calcium intracellulaire [9].

Ces structures jonctionnelles forment une barrière de résistance relativement faible comparée à celle des barrières épithéliales de l'intestin ou de la cornée. Elles nécessitent donc un processus actif et dynamique consommateur d'énergie. La multitude de transporteurs régulés et la présence de protéines d'efflux contribuent au maintien d'une barrière hautement sélective.

MEMBRANE LIMITANTE EXTERNE

Chez les vertébrés, des jonctions adhérentes et des desmosomes ont été observés au niveau de la membrane limitante externe

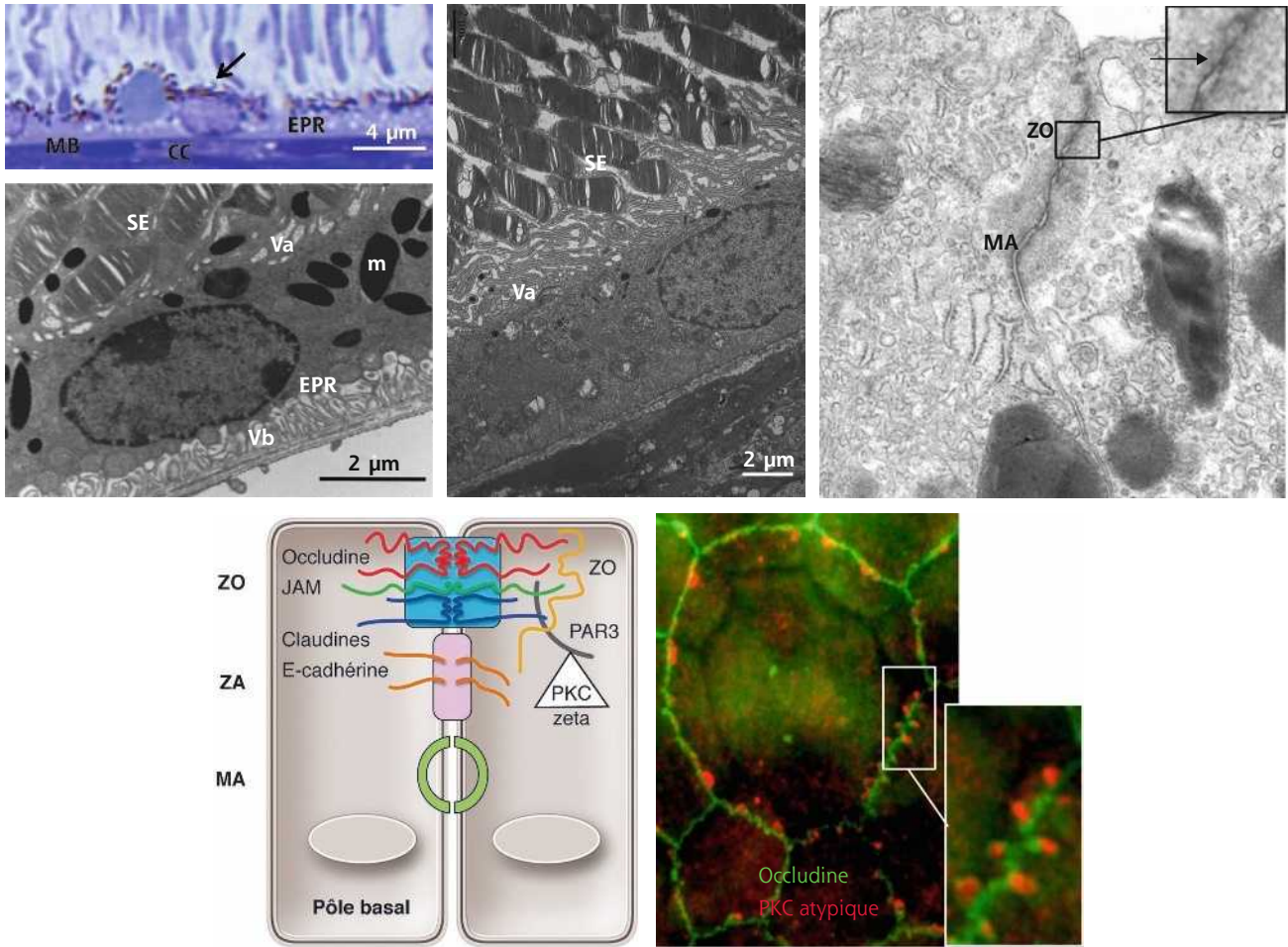


Fig. 4-5 Barrière hémato-rétinienne externe.

a. Coupe histologique de l'épithélium pigmentaire (EPR) montrant les mélanosomes (flèche) en situation apicale et la choriocapillaire (CC) à la face externe de la membrane de Bruch (MB). b. Microscopie électronique à transmission montrant l'EPR de rat avec ses villosités apicales (Va) englobant les segments externes des photorécepteurs (SE) et ses villosités basales (Vb). Les mélanosomes (m) sont en situation apicale. c. Image en microscopie électronique à transmission de l'EPR de rat montrant l'importance des villosités apicales (Va) qui entourent les segments externes des photorécepteurs (SE). d. Image en microscopie électronique montrant la jonction intercellulaire montrant la zonula occludens (ZO) (agrandissement en haut à gauche) et la macula adherens (MA). e. Représentation schématique de la jonction apicale épithéliale qui comprend la zonula occludens (ZO), la zonula adherens (ZA) et la macula adherens (MA). f. Image des jonctions intercellulaires de l'EPR monté à plat avec un marquage en vert de l'occludine et en rouge de la PKC-ζ atypique qui se localise dans les boucles de l'occludine en « fermeture éclair ».

a	c	d
b	e	f

(MLE). En effet, celle-ci n'est pas une « membrane » au sens histologique du terme : il s'agit d'une zone de jonction entre les procès apicaux des cellules de Müller et les segments internes des photorécepteurs. Plus récemment, des protéines JAM, ZO-1 et occludine ont été localisées dans la MLE chez le rat, le singe et l'homme (fig. 4-6), suggérant la présence de jonctions hétérotypiques *tight-like* dans la MLE [8]. Cette dernière contrôle les mouvements passifs de fluide dans les couches externes de la rétine et possède également une fonction de barrière à la diffusion de protéines [10]. Elle pourrait donc être considérée comme une troisième BHR ou comme partie intégrante de la BHR.

Au-delà de leur rôle dans l'établissement de la MLE, les cellules gliales de Müller jouent aussi un rôle important dans le drainage d'électrolytes et d'eau depuis la rétine interne vers les vaisseaux rétiniens. En conditions physiologiques, le transport d'ions K⁺ est en effet associé au drainage des molécules d'eau via les canaux de la famille Kir (*K⁺-inwardly rectifying channels*) et les aquaporines (AQP), exprimés par les cellules de Müller [11]. D'autres transporteurs de types *glyceroporine* jouent un rôle important dans le contrôle des flux hydriques, agissant de façon synchrone pour réguler l'état d'hydratation, l'épaisseur et la transparence de la rétine. En outre, la densité des cellules de Müller est plus élevée

dans la macula que dans toute autre région de la rétine. Leur morphologie y diffère également, avec une portion périfovéale orientée de façon radiaire et quasi parallèle au plan frontal, ce qui suggère que les propriétés des cellules de Müller diffèrent entre la macula et la périphérie, et pourrait expliquer la susceptibilité accrue de la région maculaire à l'œdème.

Mécanismes d'altération de la barrière hémato-rétinienne externe

■ DYSFONCTION DES CELLULES DE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE

La dysfonction des cellules de l'EPR elles-mêmes peut contribuer au passage de fluide depuis la choroïde vers l'espace sous-

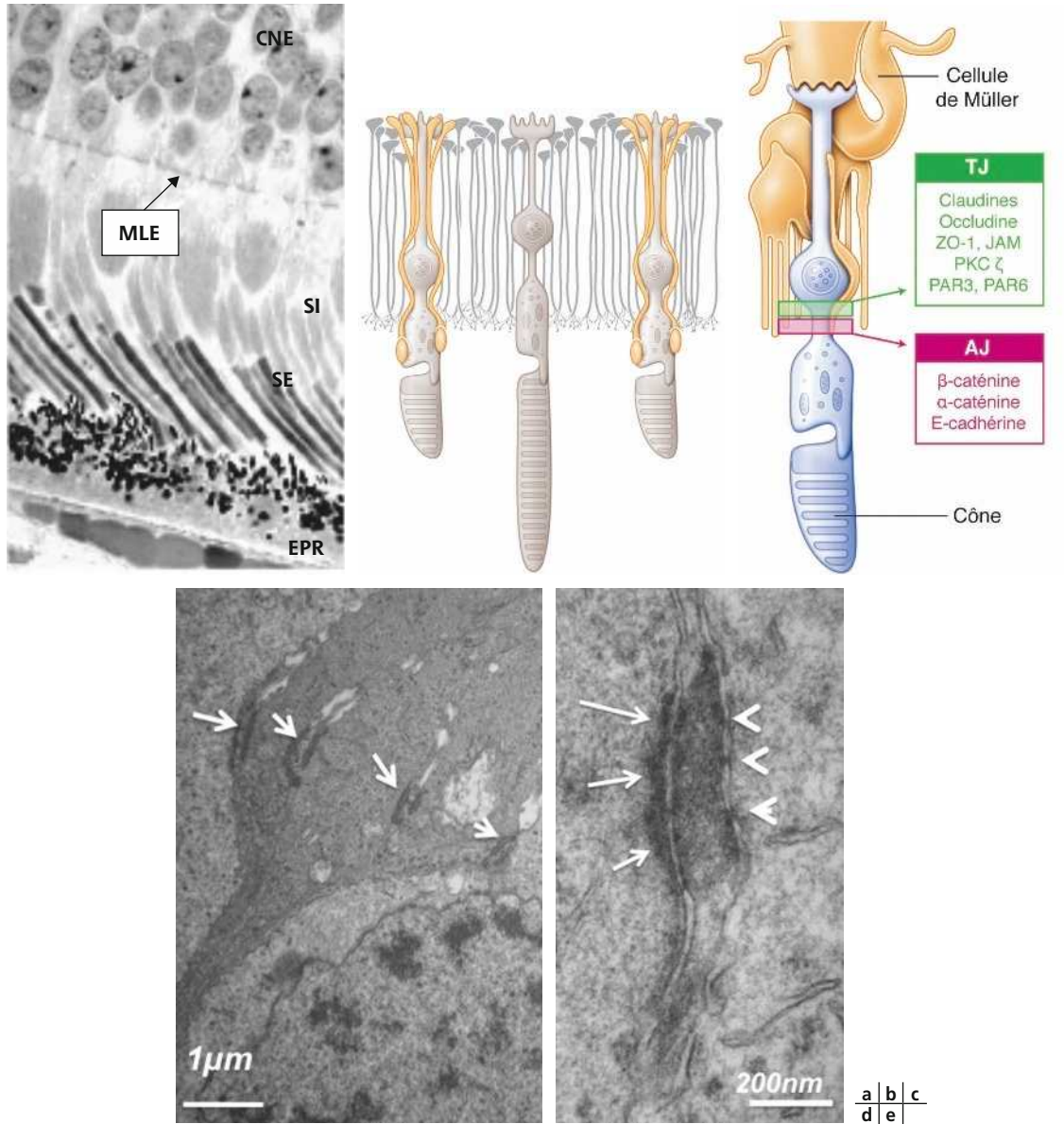


Fig. 4-6 Membrane limitante externe (MLE).

a. Image d'une coupe histologique de rétine humaine montrant la MLE et ses rapports avec la couche nucléaire externe (CNE), les segments internes (SI) et externes (SE) des photorécepteurs et l'EPR. b. Représentation schématique de la MLE montrant les cellules gliales de Müller (en jaune-orange) qui entourent les cônes et forment des jonctions entre leurs apex et la partie proximale du segment interne. c. Représentation schématique des cellules de Müller (en jaune-orange) et d'un cône (en bleu) avec la composition moléculaire des jonctions serrées (TJ) et adhérentes (AJ). d. Image en microscopie électronique à transmission de la MLE montrant les zones de jonctions entre les cellules de Müller et les cônes (flèches blanches). e. Image en microscopie électronique à transmission de la MLE montrant une jonction hétérotypique avec une zone de *zonula occludens* (tête de flèche) et une zone de *macula adherens* (flèches).

rétinien. Une des fonctions essentielles des cellules de l'EPR est le transport d'eau depuis l'espace sous-rétinien vers la choroïde, sans rupture des jonctions serrées de l'EPR. Il est généralement admis que le transport de Cl^- et K^+ par les cellules de l'EPR est à l'origine d'un flux hydrique transépithélial. La vitesse de transport de l'eau via les cellules de l'EPR est estimée entre 1,4 et 11 $\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{heure}$ [12]. L'absorption de fluide repose sur des mécanismes complexes se produisant au niveau des membranes apicale et basolatérale des cellules de l'EPR, impliquant le transport de Cl^- , l'activité de pompes $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$, de canaux ioniques Ca^{2+} -dépendants et volume-dépendants, et de l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique. Ces mécanismes, influencés par le rythme circadien, sont régulés de façon différente en conditions photopiques et scotopiques [13–15]. L'absorption d'ions par l'EPR s'accompagne d'un transport hydrique

via les aquaporines [16]. Les canaux calciques de l'EPR régulent l'expression de VEGF), suggérant un lien potentiel entre le transport ionique via l'EPR et la perméabilité induite par le VEGF [17].

Dans certaines conditions pathologiques, comme la rétinopathie diabétique, des modifications dans l'expression des aquaporines et des pompes Na^+/K^+ ont été démontrées au niveau de l'EPR [18]. Dans la chorioretinopathie séreuse centrale, l'accumulation de liquide sous-rétinien résulterait d'une altération des transports de fluide et d'ions à travers l'EPR. Néanmoins, on ne sait pas si ces modifications sont à elles seules capables d'engendrer l'accumulation de liquide sous-rétinien sans dysfonctionnement des jonctions de l'EPR. D'autres pathologies inflammatoires peuvent entraîner des décollements séreux rétiens du fait d'altérations fonctionnelles des cellules de l'EPR.

■ ANOMALIE DES JONCTIONS DE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE

Les propriétés de barrière des vaisseaux rétiniens et de l'EPR sont dues principalement à la présence de réseaux complexes de jonctions serrées entre les cellules. La déstabilisation des jonctions serrées peut résulter de multiples facteurs. Elle peut être causée par :

- une altération de l'activité enzymatique de phosphorylation (par exemple, PKC- ζ au cours du diabète) [19] ;
- la réduction de l'expression des protéines de jonction (par exemple, l'occludine au cours du diabète ; fig. 4-7) [8] ;
- des altérations du cytosquelette (par exemple, après dommage oxydatif ou activation de la voie RhoA/ROCK1) ;
- des modifications des mouvements de calcium [20] ;
- des dommages ou même des pertes cellulaires (par exemple dans des processus inflammatoires sévères) ;

- la dégradation moléculaire des jonctions serrées par des protéases activées [21].

En cas d'inflammation, les mécanismes moléculaires précis qui conduisent aux altérations des jonctions serrées restent imparfaitement compris.

Plusieurs voies de signalisation extracellulaires conduisant à une phosphorylation de l'actine et/ou de protéines de jonction pourraient aussi intervenir, provoquant leur déplacement de la membrane cytoplasmique vers d'autres compartiments intracellulaires. Le stress mécanique pourrait aussi contribuer à la rupture des jonctions serrées comme observé lorsque l'EPR est soumis à une hyperpression chronique, que ce soit en cas de tumeur vasculaire ou mélanocytaire volumineuse dans la choroïde ou en cas de vasodilatation choroïdienne dans la chorioretinite séreuse centrale. La perméabilité de l'EPR est aussi favorisée par de nombreux médiateurs solubles tels que :

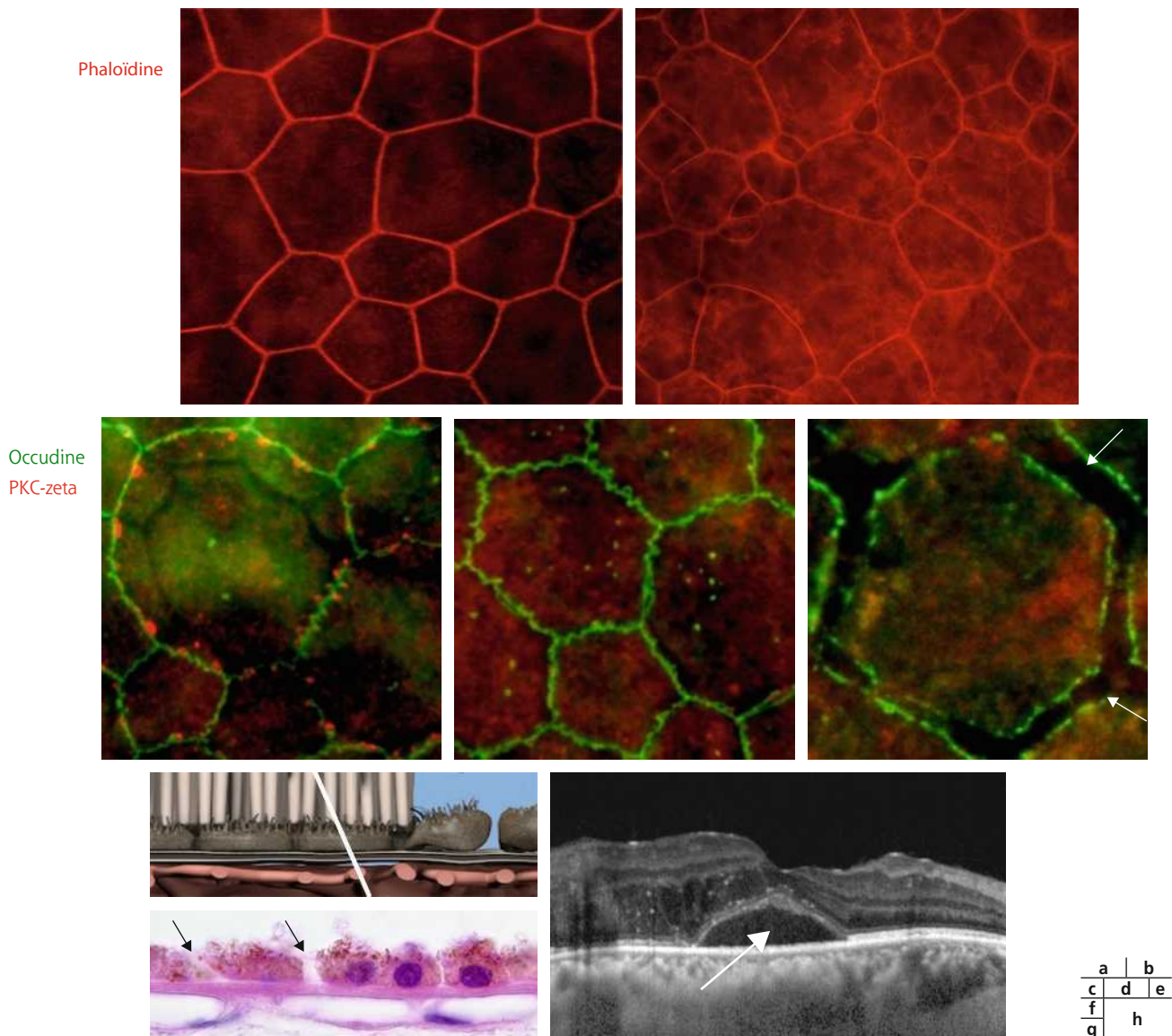


Fig. 4-7 Altérations de la barrière externe au cours du diabète.

a. Montage à plat de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) de rat normal avec visualisation des contours cellulaires par la phalloïdine. b. Montage à plat de l'EPR d'un rat diabétique de type 2 après 3 mois de diabète montrant une altération de la structure du cytosquelette. c. Marquage des jonctions serrées de l'EPR d'un rat normal. d. Perte de la localisation de la PKC- ζ dans les boucles de l'occludine après 4 mois de diabète. e. Ouverture des jonctions serrées de l'EPR après 1 an de diabète. f. Représentation schématique d'un EPR normal et d'un EPR avec jonctions rompues. g. Image en microscopie d'un EPR chez un patient diabétique sans rétinopathie cliniquement connue montrant une ouverture des jonctions serrées de l'EPR (flèches). h. Image en SD-OCT d'un patient avec œdème maculaire diabétique et présence de liquide sous-rétinien (flèche) témoignant d'une rupture de la BHR.

(Source figure 4-7g : remerciements au Dr A. Moulin, Laboratoire de pathologie oculaire, hôpital ophtalmique Jules-Gonin, Lausanne, Suisse.)

- des cytokines : *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1); *tumor-necrosis factor- α* (TNF- α); interleukine (IL) 1b, 8, 6; interféron γ ;
- des membres de la famille VEGF : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-R1 ;
- des systèmes d'activation plasmatique : facteurs du complément, facteurs de la coagulation, facteurs de fibrinolyse ;
- des amines vaso-actives : histamine, sérotonine ;
- des métabolites de l'acide arachidonique : prostaglandine E2 (PGE2) ;
- des radicaux libres oxygénés.

■ ANOMALIES DE LA MEMBRANE LIMITANTE EXTERNE

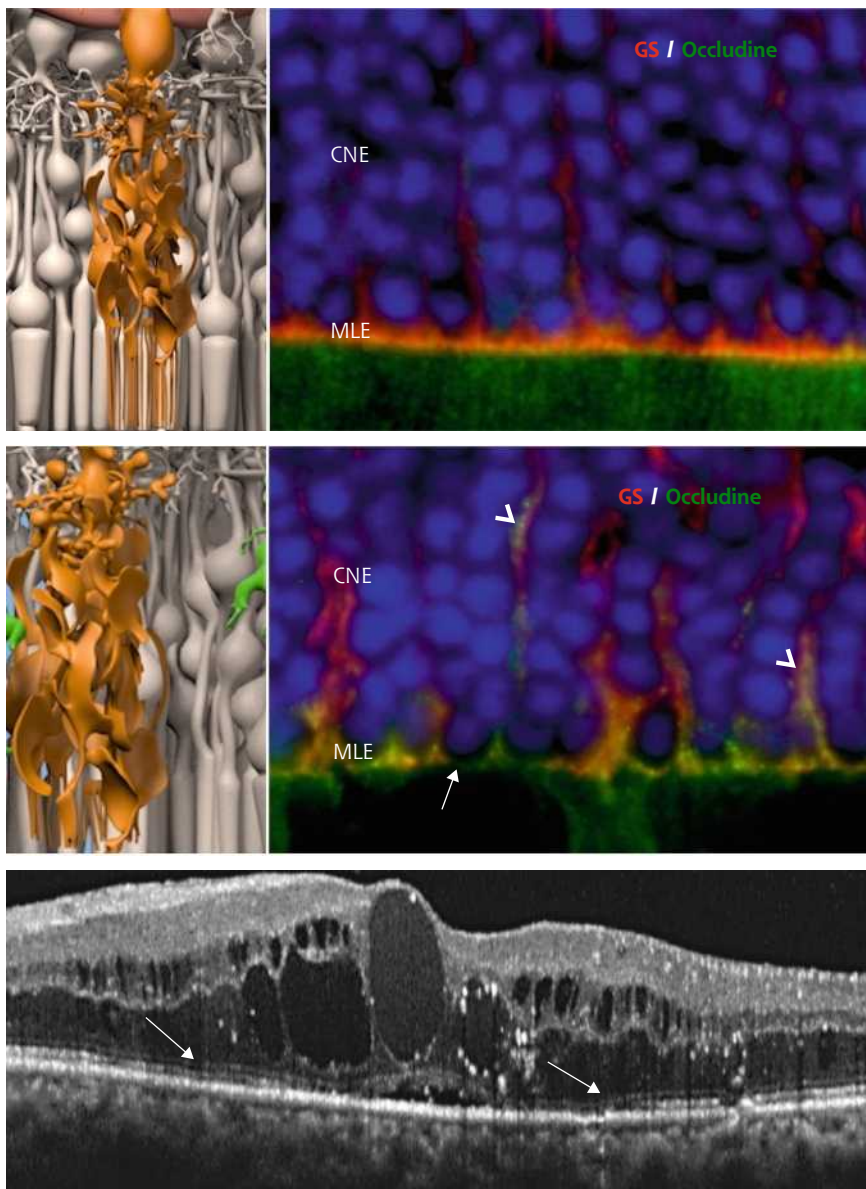
Des anomalies de la MLE pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de l'œdème maculaire. Dans un modèle de diabète chez le rat, une dissociation des jonctions de la MLE ainsi qu'une diminution de l'occludine au niveau de la MLE a été observée (fig. 4-8). Celle-ci était associée à un gonflement des cellules de Müller et à la formation de kystes intrarétiniens [8]. En outre, une corrélation positive a été mise en évidence entre l'importance de la rupture de la MLE, objectivée en tomographie à cohérence

optique et les taux vitréens de VEGF et de *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) chez les patients diabétiques, ces deux cytokines étant fortement associées à l'œdème maculaire [22].

Causes d'altérations de la barrière hémato-rétinienne externe

– Les mécanismes conduisant à un OM sont souvent multiples et impliquent de façon intriquée l'altération des BHR interne et externe. Il est toutefois possible d'identifier une altération de la BHR externe dans certaines présentations cliniques.

– Dans les œdèmes vasogéniques, comme les occlusions veineuses rétiniennes, la présence de liquide sous-rétinien traduit une probable rupture associée de la BHR externe. En effet, la libération de VEGF par la rétine ischémique altère la fonction de barrière de l'EPR via le récepteur VEGF-1 (Flt-1), dont l'expression est régulée par *hypoxia inducible factor 1a* (HIF-1a).



a
b
c

Fig. 4-8 Modifications de la MLE au cours du diabète.

a. MLE en conditions normales montrant un marquage entre les apex des cellules de Müller (marquées avec la glutamine synthétase ou GS) et l'occludine. b. Chez un rat diabétique de 1 an, on observe des ruptures de la MLE avec perte de la localisation de l'occludine (flèche blanche) qui se déplace dans les corps cellulaires des Müller œdématisés (tête de flèche). c. Œdème maculaire visualisé en SD-OCT chez un patient diabétique montrant que la MLE est discontinue par endroits (flèches).

– La choroïdopathie hypertensive se caractérise par de multiples zones d'occlusion choriocapillaire, provoquant une souffrance focale de l'EPR, une rupture de la BHRé et l'accumulation de liquide sous-rétinien.

– Dans les OM d'origine inflammatoire, il existe des altérations focales de l'EPR qui résultent d'une altération de la BHRé sous la dépendance de nombreux médiateurs de l'immunité.

– Au cours de la rétinopathie diabétique, se produit une accumulation intrarétinienne de cellules microgliales dont l'élimination est diminuée en raison d'altérations de la plasticité du cytosquelette des cellules de l'EPR et des mécanismes de trans-cytose des cellules microgliales à travers les cellules de l'EPR [23]. Leur activation contribue à la libération d'oxyde nitrique (NO), de TNF- α , de diverses interleukines et d'anti-VEGF qui participent à la formation de l'OM. L'EPR soumis à une hyperglycémie chronique et au stress oxydatif participe aussi à la libération de médiateurs de l'inflammation comme le VEGF via l'*activating transcription factor 4* (ATF-4), IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1, de chémokines, de thrombosporine-1 et d'autres facteurs solubles. Comme mentionné plus haut, il existe également une modification des aquaporines dans l'EPR ainsi qu'une diminution de l'occludine dans l'EPR (fig. 4-7) et la MLE (fig. 4-8).

– Dans la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), l'accumulation de liquide sous-rétinien résulte d'une altération focale de l'EPR classiquement dénommée « point de fuite » en raison de son

apparence angiographique. Il s'agit d'un des rares cas d'altération évidente de la BHRé (fig. 4-9). Dans les formes chroniques de CRSC, l'atteinte étendue de l'épithélium pigmentaire, constatée par tomographie à cohérence optique et autofluorescence, pourrait expliquer la persistance du liquide sous-rétinien et l'œdème intrarétinien qui peut s'y associer. Il existe aussi probablement une altération des transports de fluide et d'électrolytes par l'EPR.

Conclusion

Les œdèmes maculaires résultent de mécanismes intriqués impliquant des altérations des BHR interne et externe. La BHRé formée par les jonctions serrées et adhérentes entre les cellules de l'EPR joue un rôle critique dans l'équilibre hydro-ionique du tissu rétinien. Des données récentes indiquent que la membrane limitante externe participerait également à cette fonction de barrière. Diverses situations pathologiques associées à une altération de ces structures conduisent à un œdème maculaire. La compréhension précise des mécanismes impliqués permettra de mieux cibler les traitements disponibles et d'identifier de nouveaux agents pharmacologiques pour le traitement des œdèmes maculaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rizzolo LJ, Peng S, Luo Y, Xiao W. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res* 2011 ; 30 : 296-323.
- [2] Reichhart N, Strauss O. Ion channels and transporters of the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res* 2014 ; 126 : 27-37.
- [3] Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M. Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *Am J Ophthalmol* 1996 ; 121 : 181-9.
- [4] Finnemann SC, Bonilha VL, Marmorstein AD, Rodriguez-Boulan E. Phagocytosis of rod outer segments by retinal pigment epithelial cells requires alpha(v)beta5 integrin for binding but not for internalization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 12932-7.
- [5] Ryeom SW, Sparrow JR, Silverstein RL. CD36 participates in the phagocytosis of rod outer segments by retinal pigment epithelium. *J Cell Sci* 1996 ; 109 : 387-95.
- [6] Tarnowski BI, Shepherd VL, McLaughlin BJ. Mannose 6-phosphate receptors on the plasma membrane on rat retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988 ; 29 : 291-7.
- [7] Philp NJ, Wang D, Yoon H, Hjelmeland LM. Polarized expression of monocarboxylate transporters in human retinal pigment epithelium and ARPE-19 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ; 44 : 1716-21.
- [8] Omri S, Omri B, Savoldelli M, et al. The outer limiting membrane (OLM) revisited : clinical implications. *Clin Ophthalmol* 2010 ; 4 : 183-95.
- [9] Schlötzer-Schrehardt U, Müller HG, Wirtz PM, Naumann GO. Desmosomal-mitochondrial complexes in human nonpigmented ciliary and retinal pigment epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990 ; 31 : 664-9.
- [10] Asayama K. In vivo study on the absorption of the subretinal fluid. 2. Studies on an absorption of tracers (I125.human serum albumin and lanthanum nitrate) injected between the sensory retina and the pigment epithelium layer. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1976 ; 80 : 598-607.
- [11] Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res* 2006 ; 25 : 397-424.
- [12] Wimmers S, Karl MO, Strauss O. Ion channels in the RPE. *Prog Retin Eye Res* 2007 ; 26 : 263-301.
- [13] Bialek S, Miller SS. K⁺ and Cl⁻ transport mechanisms in bovine pigment epithelium that could modulate subretinal space volume and composition. *J Physiol* 1994 ; 475 : 401-17.
- [14] Tsuboi S, Pederson JE. Effect of plasma osmolality and intraocular pressure on fluid movement across the blood-retinal barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988 ; 29 : 1747-9.
- [15] Tsuboi S, Pederson JE. Volume flow across the isolated retinal pigment epithelium of cynomolgus monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988 ; 29 : 1652-5.
- [16] Verkman AS, Ruiz-Ederra J, Levin MH. Functions of aquaporins in the eye. *Prog Retin Eye Res* 2008 ; 27 : 420-33.
- [17] Rosenthal R, Heimann H, Agostini H, et al. Ca²⁺ channels in retinal pigment epithelial cells regulate vascular endothelial growth factor secretion rates in health and disease. *Mol Vis* 2007 ; 13 : 443-56.
- [18] Hollborn M, Dukic-Stefanovic S, Pannicke T, et al. Expression of aquaporins in the retina of diabetic rats. *Curr Eye Res* 2011 ; 36 : 850-6.
- [19] Omri S, Behar-Cohen F, Rothschild PR, et al. PKC ζ mediates breakdown of outer blood-retinal barriers in diabetic retinopathy. *PLoS ONE* 2013 ; 8 : e81600.
- [20] De Bock M, Wang N, Decrock E, et al. Endothelial calcium dynamics, connexin channels and blood-brain barrier function. *Prog Neurobiol* 2013 ; 108 : 1-20.

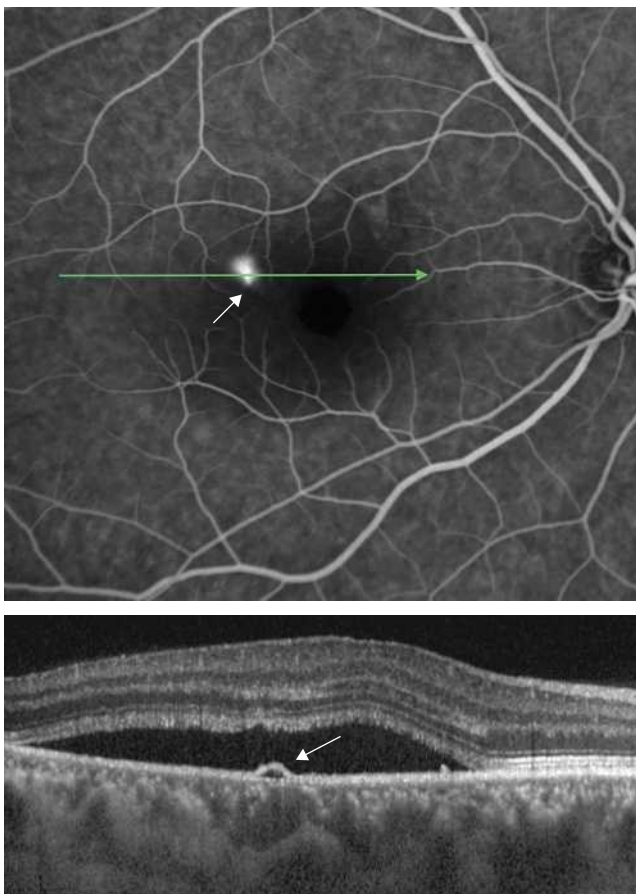


Fig. 4-9 Altération de la BHRé dans la chorioretinopathie séreuse centrale. a
b

a. Angiographie à la fluorescéine chez un patient présentant un épisode aigu de chorioretinopathie séreuse centrale, montrant une altération focale de l'EPR révélée par un « point de fuite » (flèche). b. Section axiale en SD-OCT passant au niveau du « point de fuite » chez le même patient, montrant un décollement localisé de l'épithélium pigmentaire (flèche) et l'accumulation secondaire de liquide sous-rétinien.

[21] Alexander JS, Elrod JW. Extracellular matrix, junctional integrity and matrix metalloproteinase interactions in endothelial permeability regulation. *J Anat* 2002 ; 200 : 561-74.

[22] Jain A, Saxena S, Khanna VK, et al. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis* 2013 ; 19 : 1760-8.

[23] Omri S, Behar-Cohen F, De Kozak Y, et al. Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy : role of PKC ζ in the Goto Kakizaki rat model. *Am J Pathol* 2011 ; 179 : 942-53.

4 – MÉCANISMES D'HOMÉOSTASIE ET DE COHÉSION DE LA RÉTINE (RÉTINE NORMALE ET ALTÉRATIONS EN CAS D'ŒDÈME MACULAIRE)

A. GIOCANTI-AURÉGAN

L'essentiel

- Les cellules gliales de Müller sont responsables du maintien de l'homéostasie rétinienne indispensable au bon fonctionnement des neurones rétiniens et de l'élimination des neurotransmetteurs en excès.
- Pour cela, elles possèdent des canaux aqueux (AQP4) et potassiques (Kir4.1), permettant d'absorber et d'éliminer du fluide et du potassium et de maintenir ainsi l'équilibre osmotique de la rétine. Elles possèdent également des transporteurs permettant la recapture de neurotransmetteurs et leur recyclage.
- En conditions pathologiques (œdème maculaire), ces capacités sont dépassées. Ni l'homéostasie, ni l'élimination des neurotransmetteurs ne sont assurées. Ces phénomènes sont potentiellement toxiques pour les neurones.

Lexique

- *Cellules gliales de la rétine* : cellules situées dans la rétine qui entourent les neurones et participent au contrôle de l'environnement chimique et électrique, en leur fournissant des nutriments et en éliminant leurs déchets. Il existe trois types de cellules gliales : les astrocytes rétiniens, les cellules gliales de Müller (ces deux types cellulaires étant appelés cellules macrogliales) et les cellules microgliales (non abordées dans ce sous-chapitre).
- *Homéostasie rétinienne* : l'homéostasie est un phénomène par lequel un facteur clé est maintenu autour d'une valeur bénéfique pour le système considéré par un processus de régulation. Dans la rétine, l'homéostasie concerne le maintien des conditions nécessaires (pH, osmolarité) permettant un fonctionnement neuronal normal.
- *Canaux potassiques Kir4.1* : canaux transmembranaires, localisés sur la membrane plasmique des cellules gliales de Müller, responsables de la réabsorption et de l'élimination vers le vitré et les vaisseaux sanguins de potassium, permettant l'équilibre ionique du milieu extracellulaire.
- *Canaux aqueux AQP4* : canaux transmembranaires, localisés sur la membrane plasmique des cellules gliales de Müller, responsables de la réabsorption et de l'élimination vers le vitré et les vaisseaux sanguins de fluide, permettant la réabsorption rapide des fluides intrarétiniens.

La rétine des mammifères contient trois types de cellules gliales. Outre les cellules microgliales, il existe deux types de cellules macrogliales qui assurent un soutien aux cellules neuronales : les astrocytes et les cellules gliales de Müller (CGM). Les astrocytes

et les CGM sont en contact direct avec le plexus vasculaire superficiel rétinien et avec l'interface vitréorétinien via des extensions cytoplasmiques. Les CGM sont particulièrement impliquées dans les mécanismes d'homéostasie et de cohésion de la rétine [1].

Cellule gliale de Müller

La cellule gliale de Müller (CGM) est la principale cellule gliale de la rétine des vertébrés. Les CGM sont des cellules gliales radiales spécialisées qui s'étendent sur toute l'épaisseur de la rétine (fig. 4-10) et sont en contact avec tous les corps cellulaires des neurones de la rétine.

Ainsi, les CGM constituent un lien anatomique entre les neurones rétiniens et les compartiments (les vaisseaux sanguins rétiniens, le vitré, et l'espace sous-rétinien) avec lesquels elles échangent des molécules. Ce lien n'est pas seulement anatomique mais aussi fonctionnel. À cet effet, les CGM sont dotées de différents canaux ioniques, de récepteurs de ligand, de protéines de transport transmembranaires et d'enzymes [2]. Nombre de ces molécules sont spécifiquement exprimées par les CGM. Une caractéristique clé des CGM normales est la conductance élevée en potassium

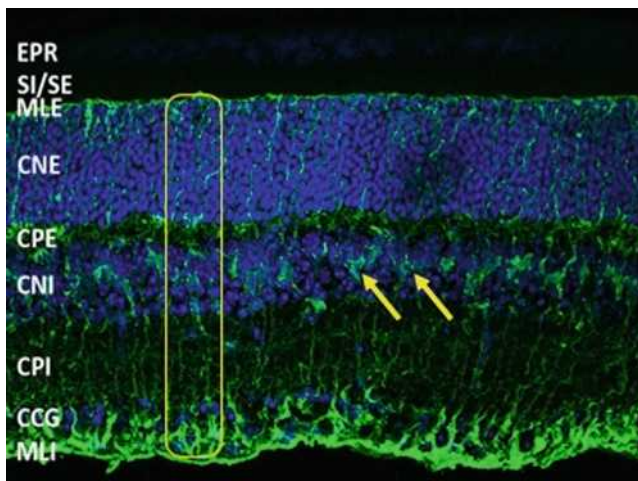


Fig. 4-10 Coupe de rétine de souris marquée pour la glutamine synthétase (vert) marqueur des cellules gliales de Müller, et DAPI (bleu), marqueur des noyaux cellulaires.

La cellule gliale de Müller (entourée en jaune) s'étend au travers des différentes couches rétiniennes de la limitante interne jusqu'à la nucléaire externe. Les corps cellulaires (flèches jaunes) sont bien visibles et ont des prolongements vers la rétine interne et externe. CCG : couche cellules ganglionnaires ; CNE : couche nucléaire externe ; CNI : couche nucléaire interne ; CPE : couche plexiforme externe ; CPI : couche plexiforme interne ; EPR : épithélium pigmentaire rétinien ; MLE : membrane limitante externe ; MLI : membrane limitante interne ; SI/SE : jonction des segments internes et externes des photorécepteurs. (Source : Dr Ophélie Vaccan, PhD, Institut de la vision.)

(K⁺) de leur membrane plasmatique. Celle-ci est assurée grâce à la forte densité de canaux K⁺ spécialisés dans la réabsorption du potassium extracellulaire vers l'intérieur de la CGM, puis l'élimination de ce potassium vers les capillaires rétiniens et le vitré [3].

Dans la rétine saine, les CGM (fig. 4-11) :

- sont impliquées dans le métabolisme du glucose, fournissent les neurones en nutriments tels que lactate/pyruvate pour leur métabolisme oxydatif [4, 5] et favorisent l'élimination des déchets, produits par leur métabolisme ;
- régulent le flux sanguin rétinien [6] et contribuent à la formation et au maintien de la BHR par leur proximité avec les vaisseaux rétiniens [7] ;
- contribuent au processus de signalisation neuronale, particulièrement par recapture immédiate et recyclage des neurotransmetteurs [8] et fournissent les précurseurs des neurotransmetteurs aux neurones ;
- maintiennent l'homéostasie aqueuse et ionique de la rétine et ainsi le pH [1, 2] ;
- libèrent des facteurs (D-serine et glutamate) qui contrôlent l'excitabilité des neurones [9, 10].

Rôle de la CGM dans une rétine saine

■ DÉVELOPPEMENT RÉTINIEN

Dès les stades embryonnaires précoces, la CGM, même immature, est importante pour l'organisation de la rétine en développement et la mise en place des circuits neuronaux. Durant les premiers jours après la naissance, les cellules gliales radiales immatures ont une disposition caractéristique, servant de support à l'activité mitotique des cellules. Les CGM ne sont pas encore dotées de capacités de courant K⁺ entrant. En revanche, dans les CGM différenciées, au-delà de la deuxième semaine de vie, une augmentation des courants entrants de K⁺ se produit. Elle est responsable d'une hyperpolarisation du potentiel de membrane, comparable à celle de l'adulte (de l'ordre de -80 mV) [11-13] grâce au positionnement de canaux Kir4.1 au niveau de la membrane des CGM [3]. Cette homéostasie potassique assurée par les CGM matures est essentielle pour maintenir un fonctionnement neuronal correct. En parallèle, les jeunes CGM sont impliquées dans le guidage du développement vasculaire d'une partie des vaisseaux rétiniens [14] ainsi que dans l'induction de la BHR [7].

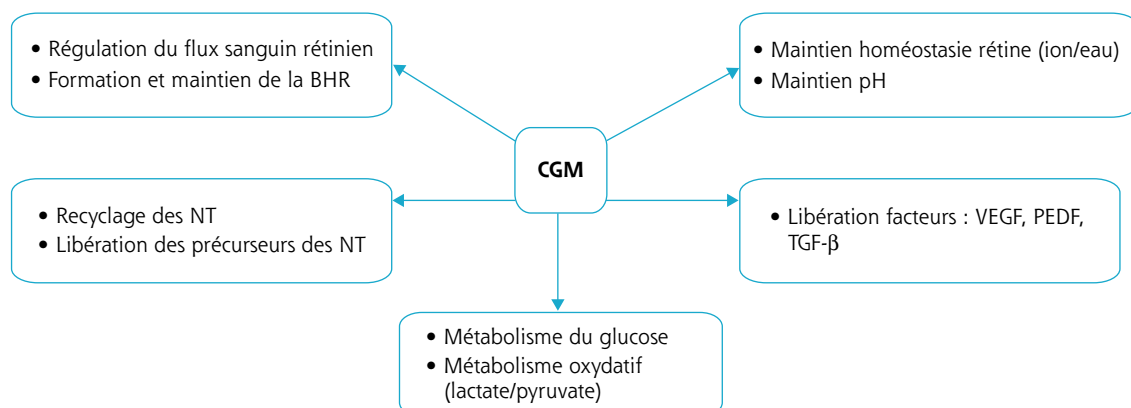


Fig. 4-11 Résumé des différentes fonctions connues de la cellule gliale de Müller (CGM) [1].

BHR : barrière hémato-rétinienne ; NT : neurotransmetteurs ; PEDF : pigment epithelium derived factor ; TGF : transforming growth factor ; VEGF : vascular endothelial growth factor.

■ SYMBIOSE MÉTABOLIQUE

Les CGM, contrairement aux neurones rétinien, sont étonnamment résistantes à une grande variété de facteurs pathogènes, y compris l'ischémie, l'hypoxie et l'hypoglycémie. Une raison de leur insensibilité à ce type de traumatismes est leur métabolisme énergétique spécialisé. Les CGM utilisent essentiellement la glycolyse anaérobie, même en présence d'oxygène. Par conséquent, elles affichent une faible consommation d'oxygène et peuvent résister à une longue durée d'anoxie [15, 16].

Tant que l'oxygène est disponible, les CGM résistent également à l'absence de glucose si d'autres substrats tels que le lactate, le pyruvate, le glutamate, la glutamine peuvent être métabolisés pour produire des substrats énergétiques [16, 17]. Ces mécanismes impactent l'interaction entre CGM et neurones rétinien. En effet, le métabolisme glycolytique des CGM produit du lactate, qui est converti en pyruvate par les enzymes gliales. Le pyruvate est ensuite libéré par les CGM et capté par les neurones qui l'utilisent comme un substrat pour leur propre cycle de Krebs (fig. 4-12) [15]. L'anhydrase carbonique, enzyme spécifique de la glie, permet de convertir le dioxyde de carbone (CO_2) qui est toxique en ions bicarbonates qui sont éliminés vers le vitré ou vers les vaisseaux sanguins (voir fig. 4-12).

Ainsi, les CGM sont responsables de l'élimination de produits de dégradation potentiellement toxiques pour la rétine (les neurones sont incapables d'inactiver le CO_2 eux-mêmes). Ce type d'interaction est appelé « symbiose métabolique » entre les neurones rétinien et les cellules gliales (voir fig. 4-12).

■ RECYCLAGE DES NEUROTRANSMETTEURS

Les CGM jouent un rôle majeur dans le recyclage des neurotransmetteurs. Les CGM permettent l'élimination rapide des neurotransmetteurs des espaces synaptiques. Pour cela, elles expriment des

systèmes d'absorption des acides aminés tels que le glutamate, l'acide γ -aminobutyrique (GABA), et la glycine [1]. La clairance du glutamate synaptique par les CGM est nécessaire pour le fonctionnement normal des synapses excitatrices et pour la prévention de la neurotoxicité [18].

Les CGM capturent le glutamate et le convertissent en glutamine grâce à l'enzyme glutamine synthétase (GS) qui n'est exprimée que dans les CGM. La glutamine est transportée vers les neurones qui l'utilisent comme précurseur pour la synthèse de nouveaux neurotransmetteurs comme le glutamate et le GABA [19]. Lorsque la GS est expérimentalement bloquée dans les CGM, les neurones rétinien perdent leur teneur en glutamate et les animaux deviennent aveugles [20, 21].

■ HOMÉOSTASIE RÉTINIENNE POTASSIQUE

Les CGM sont fondamentalement impliquées dans l'homéostasie rétinienne des ions K^+ , en assurant un transfert transmembranaire de cet ion. Cette fonction permet d'équilibrer les modifications de concentrations potassiques extracellulaires associées à l'activité neuronale [2, 22]. Les neurones libèrent activement des ions K^+ en particulier au niveau des couches plexiformes (correspondant à la localisation des synapses). Les CGM captent l'excès de K^+ dérivé des neurones à ce niveau et éliminent une quantité similaire de K^+ dans des espaces liquidiens en dehors de la rétine neuronale (sang, vitré et espace sous-rétinien). Il existe divers mécanismes d'entrée du K^+ dans les CGM. Le canal Kir4.1 est responsable des courants entrants rectificateurs de K^+ [1, 3].

Il existe une polarisation de l'expression des canaux Kir4.1 dans la membrane plasmique des CGM, avec une forte densité de ces canaux dans les domaines plasmiques en contact avec les zones d'excès de K^+ extracellulaire, dans les espaces périvasculaires.

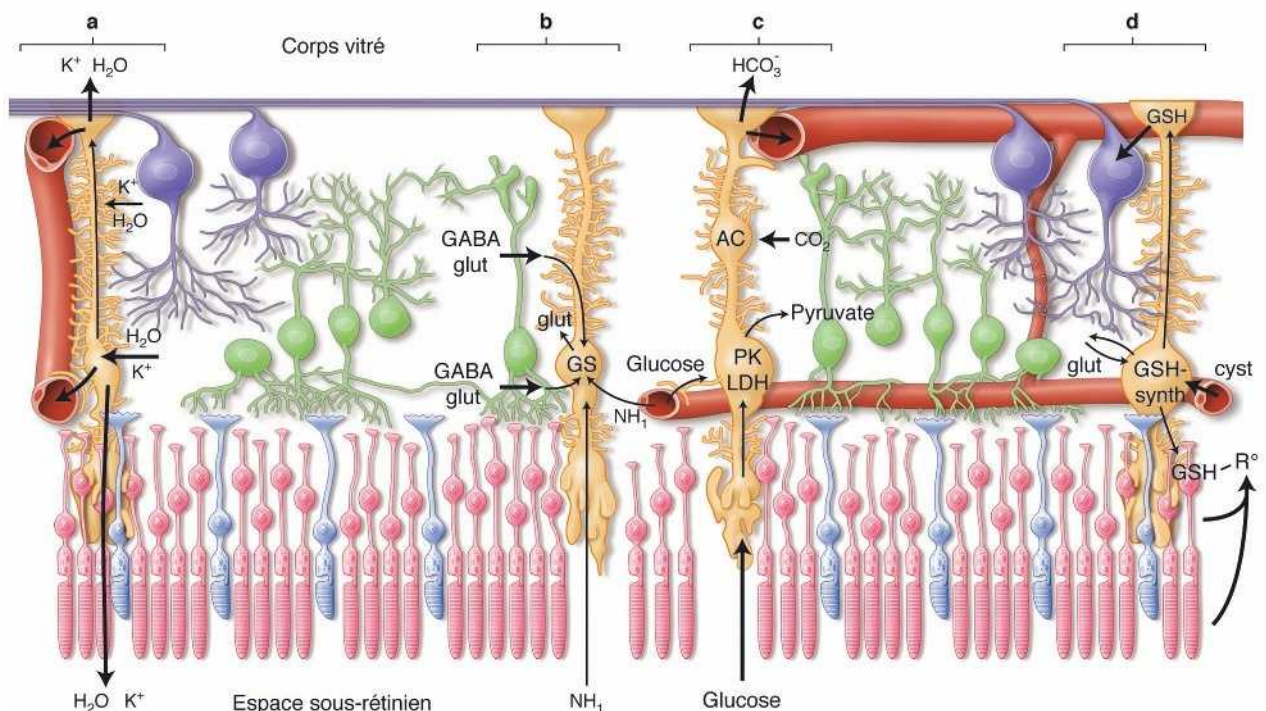


Fig. 4-12 Interactions entre neurones et cellule gliale de Müller dans une rétine normale.

a. Tamponnement des ions K^+ . b. Recyclage des neurotransmetteurs. c. Symbiose métabolique. d. Élimination des radicaux libres. AC : anhydrase carbonique ; cyst : cystéine ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; glut : glutamate ; GS : glutamine synthétase ; GSH : glutathion ; LDH : lactate déshydrogénase ; PK : pyruvate kinase ; R^\bullet : radicaux libres. (D'après Bringmann A, et al. [1].)

lares, et au niveau de la membrane limitante interne au contact du vitré (voir fig. 4-12), en contact avec les zones d'élimination du K^+ [3, 23].

En cas de pathologies rétinienne, les canaux Kir4.1 peuvent être délocalisés ou moins nombreux et perdent ainsi leur polarisation [13]. Un dérèglement de l'homéostasie du K^+ peut être à l'origine d'une hyperexcitation neuronale et d'une excitotoxicité (toxicité liée au glutamate).

■ HOMÉOSTASIE AQUEUSE

Dans des conditions normales, l'eau s'accumule dans le tissu rétinien, provenant :

- de la production endogène d'eau associée à la synthèse oxydative de l'adénosine 5'-triphosphate (ATP) ;
- d'un afflux d'eau provenant de la circulation sanguine couplé à la capture de substrats métaboliques tels que le glucose ;
- d'un passage d'eau dans la rétine par élévation de la pression intra-oculaire [24].

Cette eau est éliminée en permanence par l'épithélium pigmentaire (EP) qui déshydrate l'espace sous-rétinien, et par les CGM qui déshydratent la rétine interne [1]. L'EP et les CGM permettent l'élimination d'eau par des flux transcellulaires aqueux grâce à des canaux aqueux de type aquaporines. Les CGM permettent l'élimination aqueuse du milieu interstitiel vers l'intérieur des cellules puis vers les vaisseaux sanguins (fig. 4-13). Le transport d'eau par les canaux AQP4 au niveau des CGM suit le flux entrant de K^+ par les canaux Kir4.1 [23]. La co-expression des AQP4 et Kir4.1 suggère que les différences osmotiques entre le tissu rétinien et le sang ou vitré sont compensées par les entrées et sorties d'eau et de K^+ des CGM en fonction de l'activité neuronale du moment.

Rôle de la cellule gliale de Müller en cas d'œdème maculaire

La présence d'un œdème maculaire (OM) est souvent responsable d'une baisse d'acuité visuelle [25]. L'œdème peut contribuer à la dégénérescence des photorécepteurs, à la mort des cellules neuronales par compression des fibres nerveuses, des neurones et des capillaires rétinien. Le développement d'un OM dépend de deux paramètres : le flux de liquide entrant dans le parenchyme rétinien à travers les parois des vaisseaux devenus perméables ; le taux de réabsorption de fluide à partir du tissu rétinien vers la circulation sanguine par l'EP et les CGM. L'OM peut être causé par une rupture de la BHRi (fuites vasculaires provoquant un œdème extracellulaire) et/ou par un gonflement des CGM (œdème intracellulaire). Il a été montré que l'œdème maculaire diabétique se produit uniquement lorsqu'il existe une perturbation de la réabsorption du fluide rétinien en plus de la fuite vasculaire. Le gonflement des CGM semble également impliqué dans le développement de l'OM cystoïde, dans lequel les logettes kystiques souvent visibles en angiographie correspondraient aux CGM ballonisées [26-28]. Le transport d'eau au travers des CGM est couplé à des courants K^+ . En conditions pathologiques d'œdème maculaire, il semblerait qu'il existe une délocalisation des canaux aqueux et potassiques ne permettant plus l'élimination d'eau et de potassium de l'intérieur des CGM vers les vaisseaux rétinien et le vitré entraînant un gonflement des CGM [1].

Les corticoïdes, en plus de leur effet dans le rétablissement des jonctions serrées entre les cellules endothéliales permettant une restauration de la BHRi (voir chapitre 4.2), peuvent agir sur ces phénomènes de transport aqueux et ioniques. En effet,

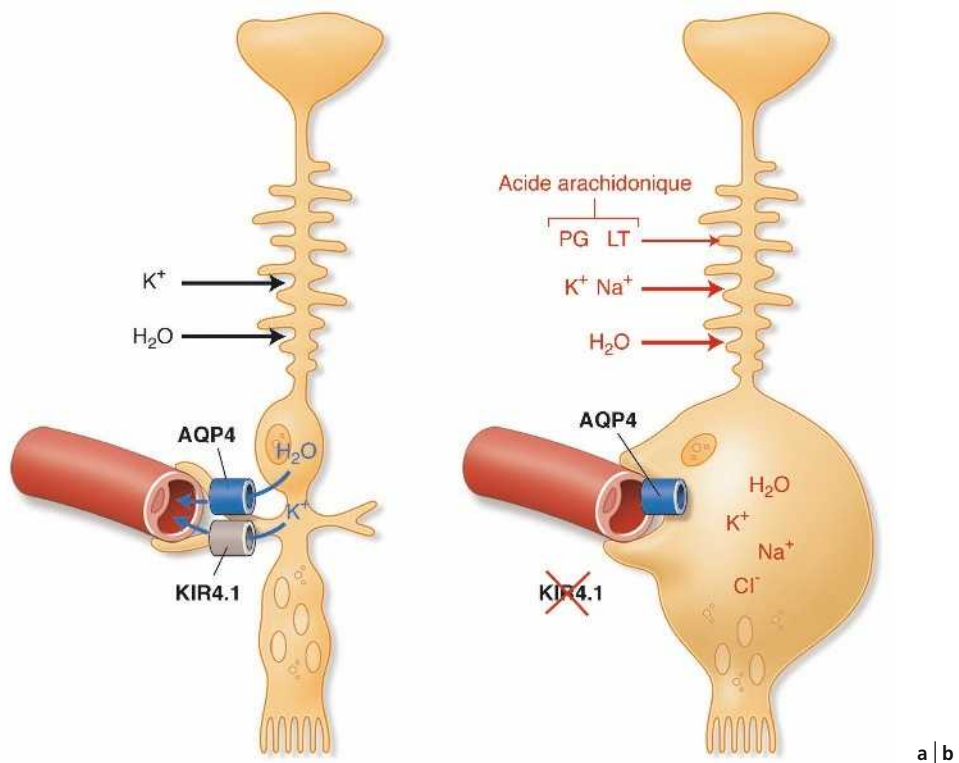


Fig. 4-13 Ballonnisation des cellules gliales de Müller (CGM) en conditions pathologiques.

a. Dans la rétine normale, les CGM déshydratent la rétine et réabsorbent l'eau et K^+ du milieu extracellulaire (libéré par les neurones activés) puis les éliminent vers la circulation sanguine. b. Les CGM de rétines altérées par l'ischémie, l'inflammation ou le diabète, diminuent l'expression des canaux Kir4.1 exprimés au niveau des zones périvasculaires de la membrane plasmatique des CGM, ce qui diminue l'élimination des ions K^+ vers le sang et augmente la pression osmotique à l'intérieur des CGM et conduit à une ballonnisation de ces cellules. PG : prostaglandines ; LT : leucotriènes. (D'après Bringmann A, et al. [1].)

la dexaméthasone et la triamcinolone permettent de modifier la localisation et le nombre des canaux aqueux et potassiques [29].

Conclusion

Dans une rétine saine, la CGM participe au maintien de l'homéostasie rétinienne grâce à l'élimination rapide des fluides vers les vaisseaux rétiens et le vitré.

L'absorption et l'élimination des fluides par les CGM sont assurées par des canaux aqueux AQP4 et potassiques Kir4.1.

Dans des conditions pathologiques et sous l'influence de facteurs inflammatoires, les canaux potassiques et aqueux transmembranaires des CGM sont altérés, ce qui diminue l'élimination de fluide et de potassium vers la circulation générale et contribue à une ballonnisation des CGM (part intracellulaire de l'œdème rétinien).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res* 2006 ; 25 : 397-424.
- [2] Newman E, Reichenbach A. The Müller cell : a functional element of the retina. *Trends Neurosci* 1996 ; 19 : 307-12.
- [3] Kofuji P, Biedermann B, Siddharthan V, et al. Kir potassium channel subunit expression in retinal glial cells : implications for spatial potassium buffering. *Glia* 2002 ; 39 : 292-303.
- [4] Poitry-Yamate CL, Poitry S, Tscopoulos M. Lactate released by Müller glial cells is metabolized by photoreceptors from mammalian retina. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1995 ; 15 : 5179-91.
- [5] Tscopoulos M, Magistretti PJ. Metabolic coupling between glia and neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1996 ; 16 : 877-85.
- [6] Paulson OB, Newman EA. Does the release of potassium from astrocyte endfeet regulate cerebral blood flow ? *Science* 1987 ; 237 : 896-8.
- [7] Tout S, Chan-Ling T, Holländer H, Stone J. The role of Müller cells in the formation of the blood-retinal barrier. *Neuroscience* 1993 ; 55 : 291-301.
- [8] Matsui K, Hosoi N, Tachibana M. Active role of glutamate uptake in the synaptic transmission from retinal nonspiking neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1999 ; 19 : 6755-66.
- [9] Newman EA, Zahs KR. Modulation of neuronal activity by glial cells in the retina. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1998 ; 18 : 4022-8.
- [10] Stevens ER, Esguerra M, Kim PM, et al. D-serine and serine racemase are present in the vertebrate retina and contribute to the physiological activation of NMDA receptors. *Proc Natl Acad Sci* 2003 ; 100 : 6789-94.
- [11] Bringmann A, Biedermann B, Reichenbach A. Expression of potassium channels during postnatal differentiation of rabbit Müller glial cells. *Eur J Neurosci* 1999 ; 11 : 2883-96.
- [12] Felmy F, Pannicke T, Richt JA, et al. Electrophysiological properties of rat retinal Müller (glial) cells in postnatally developing and in pathologically altered retinæ. *Glia* 2001 ; 34 : 190-9.
- [13] Pannicke T, Fischer W, Biedermann B, et al. P2X7 receptors in Müller glial cells from the human retina. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2000 ; 20 : 5965-72.
- [14] Wolburg H, Liebner S, Reichenbach A, Gerhardt H. The pecten oculi of the chicken : a model system for vascular differentiation and barrier maturation. *Int Rev Cytol* 1999 ; 187 : 111-59.
- [15] Poitry-Yamate CL, Poitry S, Tscopoulos M. Lactate released by Müller glial cells is metabolized by photoreceptors from mammalian retina. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1995 ; 15 : 5179-91.
- [16] Winkler BS, Arnold MJ, Brassell MA, Puro DG. Energy metabolism in human retinal Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 3183-90.
- [17] Tscopoulos M, Poitry-Yamate CL, Macleish PR, Poitry S. Trafficking of molecules and metabolic signals in the retina. *Prog Retin Eye Res* 1998 ; 17 : 429-42.
- [18] Barnett NL, Pow DV. Antisense knockdown of GLAST, a glial glutamate transporter, compromises retinal function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 585-91.
- [19] Pow DV, Crook DK. Direct immunocytochemical evidence for the transfer of glutamine from glial cells to neurons : use of specific antibodies directed against the d-stereoisomers of glutamate and glutamine. *Neuroscience* 1996 ; 70 : 295-302.
- [20] Barnett NL, Pow DV, Robinson SR. Inhibition of Müller cell glutamine synthetase rapidly impairs the retinal response to light. *Glia* 2000 ; 30 : 64-73.
- [21] Pow DV, Robinson SR. Glutamate in some retinal neurons is derived solely from glia. *Neuroscience* 1994 ; 60 : 355-66.
- [22] Reichenbach A, Henke A, Eberhardt W, et al. K⁺ ion regulation in retina. *Can J Physiol Pharmacol* 1992 ; 70 Suppl : S239-247.
- [23] Nagelhus EA, Veruki ML, Torp R, et al. Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve : polarized expression in Müller cells and fibrous astrocytes. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1998 ; 18 : 2506-19.
- [24] Marmor MF. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 1999 ; 97 : 239-49.
- [25] Larsen M, Wang M, Sander B. Overnight thickness variation in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 ; 46 : 2313-6.
- [26] Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res* 2004 ; 36 : 241-9.
- [27] Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1981 ; 92 : 466-81.
- [28] Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984 ; 28 Suppl : 505-11.
- [29] Zhao M, Bousquet E, Valamanesh F, et al. Differential regulations of AQP4 and Kir4.1 by triamcinolone acetonide and dexamethasone in the healthy and inflamed retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 6340-7.

5 – CONSÉQUENCES DE L'ŒDÈME SUR LA RÉTINE

B. DUPAS

L'essentiel

- Dans l'œdème maculaire, l'accumulation de liquide est à la fois intra- et extracellulaire.
- La baisse visuelle est liée à la diffraction des rayons lumineux à travers la rétine œdémateuse et également à l'altération neuronale et gliale induite par les modifications de l'homéostasie rétinienne secondaires à l'œdème.
- Un œdème rétinien récent et traité rapidement (comme un syndrome d'Irvine-Gass) ne laisse en général pas de séquelles rétiennes.
- Les œdèmes des occlusions veineuses induisent des remodelages microvasculaires à l'origine d'œdèmes chroniques.
- L'altération neurogliale dans le cadre d'un œdème maculaire diabétique chronique est liée à l'œdème, mais également à une perte des cellules ganglionnaires inhérentes à la neuropathie diabétique.
- La récupération visuelle dépend du degré de perte neurogliale induite par l'œdème maculaire, souvent lié à la durée d'évolution de la maladie causale.

La perte de l'homéostasie rétinienne induite par la rupture des BHR interne et externe conduit à des altérations fonction-

nelles d'abord réversibles, puis organiques irréversibles lorsque l'œdème maculaire (OM) devient chronique. Les anomalies mor-

phologiques réiniennes sont beaucoup mieux identifiables une fois que l'OM est résorbé, car l'analyse *optical coherence tomography* (OCT) des structures réiniennes en coupes horizontales ou verticales à la phase œdémateuse est rendue difficile par de nombreux artefacts. Cependant l'avènement des systèmes d'imagerie « en face » et de l'OCT-angiographie permet un meilleur phénotypage de la maladie.

Atteintes initiales

L'OM, si on le définit par une accumulation de fluide dans la rétine, débute dans le compartiment intracellulaire. Les *cellules gliales de Müller* (CGM) semblent les premières cellules affectées. Des études en microscopie électronique sur des yeux atteints d'OM cystoïde diabétique [1] révèlent une ballonnisation du cytoplasme cellulaire avec une préservation et un respect de la taille des espaces intercellulaires (voir fig. 2-13 et 2-14). Le processus œdémateux semble débiter par un gonflement intracytoplasmique des cellules de Müller. Cet œdème progressif mène à la nécrose de la cellule et s'accompagne de dégénérescence neuronale. Ces deux phénomènes conduisent à la formation de larges « kystes ». Cependant histologiquement les

logettes observées à l'angiographie ne sont pas retrouvées. En effet, il semblerait, aux stades précoces, qu'il n'existe pas d'élargissement de l'espace intercellulaire, et l'accumulation de fluorescéine aurait lieu dans le cytoplasme des cellules de Müller. La paroi des kystes serait composée de cellules compactées, pouvant correspondre à des CGM gardant leur attache par des desmosomes. Les cellules neuronales (bipolaires, ganglionnaires et photorécepteurs) sont également victimes de modifications morphologiques, avec notamment un élargissement de l'appareil présynaptique et une diminution de leurs prolongements. Le segment externe des photorécepteurs est quant à lui le plus souvent intègre. À ce stade, l'épaisseur rétinienne peut rester normale, avec pourtant une rupture de la BHR matérialisée par des diffusions de fluorescéine [2], comme cela a été montré dans les premiers stades de rétinopathie diabétique chez des patients indemnes de toute anomalie vasculaire décelable au fond d'œil (fig. 4-14).

Ce dysfonctionnement primitif, à l'origine d'une modification de l'homéostasie et des flux transrétiniens, aboutit rapidement à l'accumulation de liquide dans l'espace extracellulaire, avec épaississement rétinien cliniquement détectable [3]. L'œdème semble réversible avec un potentiel de récupération essentiellement au niveau des CGM, alors que les cellules neuronales sont beaucoup plus vulnérables. Le mécanisme de vacuolisation des CGM n'est pas clair mais pourrait provenir

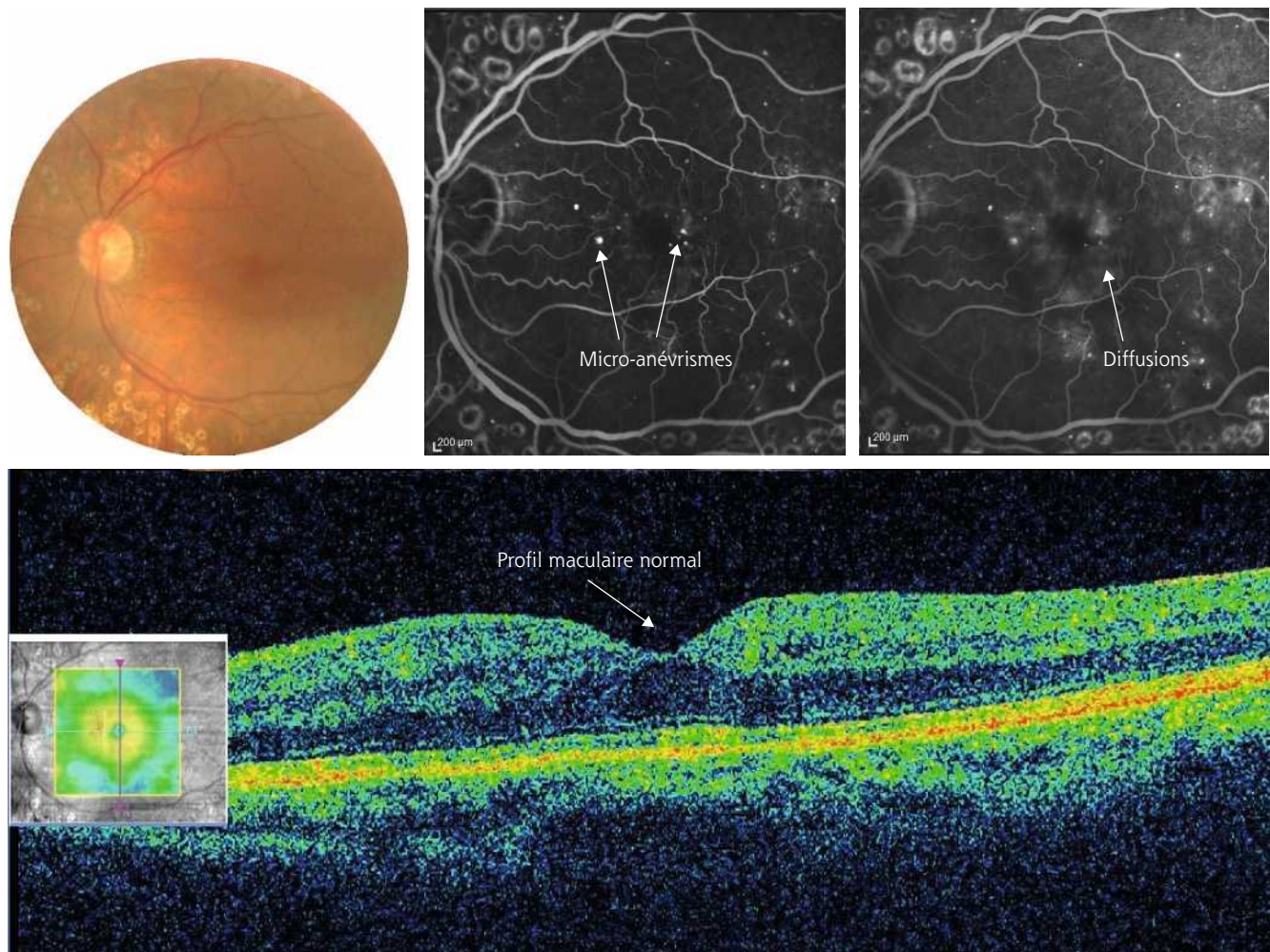


Fig. 4-14 Diffusion sans œdème.

Des diffusions de fluorescéine sont visibles à partir de micro-anévrysmes, témoignant de la rupture de la BHR, alors qu'aucun épaississement rétinien n'est noté en OCT.

soit de l'atteinte primitive métabolique des CGM, soit des anomalies vasculaires (dont la rupture de la BHR), soit d'une déficience de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE), ou plus probablement d'un mécanisme associant les trois éléments. La présence de liquide va physiquement modifier les relations entre les neurones et les cellules gliales, tout en majorant leur dysfonctionnement, aggravant la rupture de la BHR, créant ainsi un cercle vicieux en partie médié par des cytokines inflammatoires. Le liquide intrarétinien accumulé, traversé de « piliers cellulaires » constitués de cellules bipolaires et de cellules de Müller compactées [4], apparaît en coupe OCT comme des « kystes » (fig. 4-15 et 4-16). Si le liquide semble s'accumuler entre les couches plexiformes externes et internes, la disposition peut varier selon l'étiologie de l'OM :

- l'OM diabétique (OMD) est d'apparition progressive. Il débute souvent dans les couches internes, car il est secondaire à des diffusions à partir de micro-anévrysmes du lit capillaire (fig. 4-15). L'OCT-angiographie permet une analyse précise de ces anomalies observées dans les lits capillaires superficiels et profonds (fig. 4-16) ;
- l'OM des occlusions veineuses rétinienne (OVR) est quant à lui beaucoup plus brutal et secondaire à une hypoperfusion atteignant la totalité du lit capillaire, consécutif au ralentissement des flux circulatoires. L'œdème prédomine le plus souvent dans la couche nucléaire externe et ce phénomène serait lié au blocage des protéines de gros poids moléculaire par la membrane limitante externe [5] ;
- un décollement séreux rétinien (DSR) peut fréquemment s'associer aux OM des OVR et du diabète (prévalence du DSR dans les OVR : 80 % versus dans l'OMD : 20 %). Ces DSR ne se remplissent pas de fluorescéine [6], ce qui laisse penser qu'ils proviendraient d'un dysfonctionnement de l'EP (défaut de réabsorption) plutôt que d'une hyperperméabilité choroïdienne [7]. Certains auteurs évo-

quent également la possibilité de rupture de kystes intrarétiniens qui se videraient dans l'espace sous-rétinien [8]. Cependant le DSR ne constitue pas un marqueur de mauvais pronostic visuel [9] ;

- les OM inflammatoires des uvéites peuvent s'associer à des vascularites et l'angiographie en fluorescéine et au vert d'indocyanine (*indocyanine green* ou ICG) est indispensable dans le bilan initial de la maladie ;

- enfin, à part, il faut citer les œdèmes des occlusions artérielles rétinienne, qui se distinguent par l'absence d'exsudation intrarétinienne et par un épaissement rétinien ischémique global des couches internes (hyperréflexivité à l'OCT), suivi d'une atrophie secondaire de ces couches.

Atteintes tardives et dégénérescence neuronale

Si l'OM trouve majoritairement son origine dans la rupture de la BHRi, la totalité de la rétine (externe et interne) est affectée par la perte neuronale lorsque ce dernier se chronicise.

■ ATTEINTE DES COUCHES INTERNES

Dans l'OMD, la neuropathie diabétique contribue à générer une apoptose des cellules rétinienne, notamment ganglionnaires [10] même en l'absence d'OM, qui s'ajoute à la perte cellulaire engen-

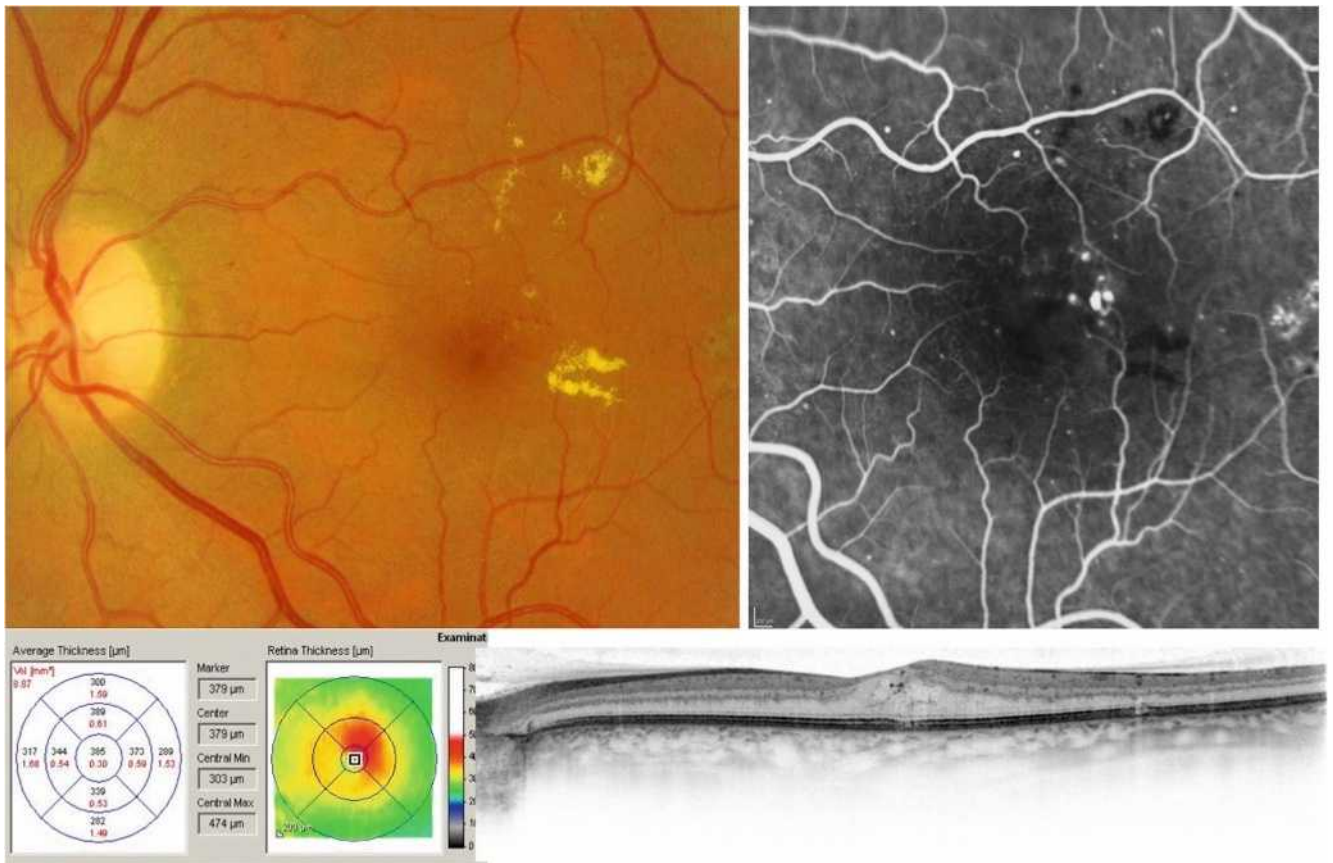


Fig. 4-15 Œdème maculaire diabétique débutant.

Les micro-anévrysmes visibles en angiographie sont responsables d'un épaissement rétinien localisé, entouré d'exsudats. L'acuité visuelle est conservée à 10/10°.

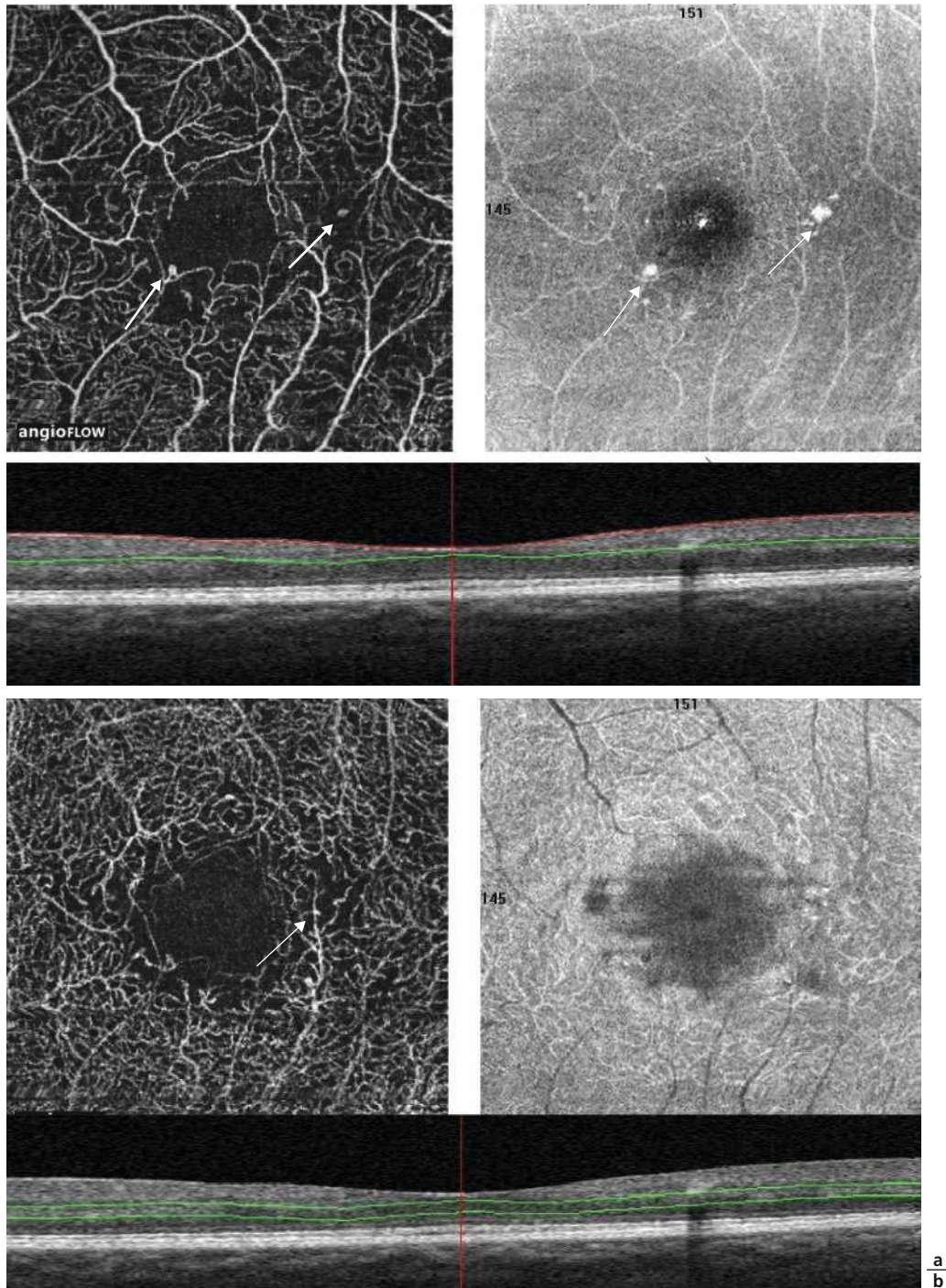


Fig. 4-16 Anomalies de la maille capillaire périfovéolaire chez un patient diabétique en OCT-angiographie.

a. Micro-anévrismes visibles dans le lit capillaire rétinien superficiel (flèche). b. Le lit capillaire profond révèle une architecture différente avec des capillaires raréfiés (flèche).

drée par ce dernier. C'est ainsi qu'après résolution de l'OMD, il est observé une diminution de l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires rétinienne [11].

Une prolifération gliale de surface est également fréquemment rencontrée après OVR, syndrome d'Irvine-Gass ou OMD chronique (fig. 4-17). Elle peut être réséquée chirurgicalement, mais le pronostic visuel est souvent moins bon que dans les membranes épitréiniennes (MER) idiopathiques.

Un remodelage vasculaire interne s'associe souvent aux OM chroniques des OVR et OMD. D'une part des macro-anévrismes capillaires ou veineux peuvent se développer et contribuer à la

pérennisation de l'OM. Il est important de savoir les identifier en angiographie (fluorescéine et/ou ICG), car s'ils sont accessibles à un traitement par laser, ils peuvent une fois traités permettre la guérison de l'OM (fig. 4-18 et 4-19). D'autre part, dans les OVR, les vaisseaux de shunts développés peuvent être à l'origine de dif-fusions chroniques difficiles à traiter de façon définitive (fig. 4-20).

■ ATTEINTE DES COUCHES EXTERNES

Un remaniement des couches externes est fréquemment retrouvé [12]. En OCT, la disparition de la ligne ellipsoïde

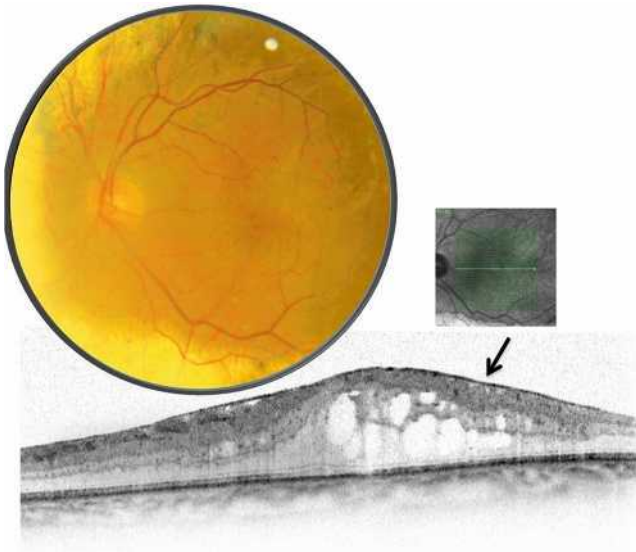


Fig. 4-17 Œdème maculaire diabétique associé à une membrane épirétinienne (flèche) chez un patient ayant eu une photocoagulation panrétinienne.

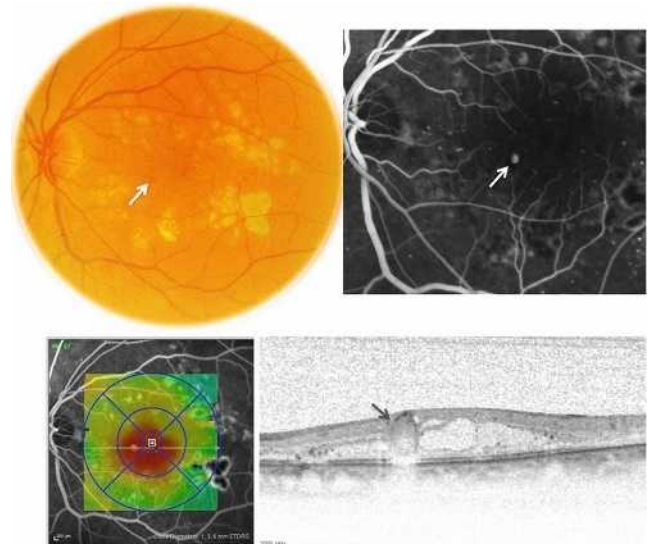


Fig. 4-18 Œdème maculaire diabétique chronique réfractaire multi-traité, associé à un volumineux micro-anévrisme (flèches).

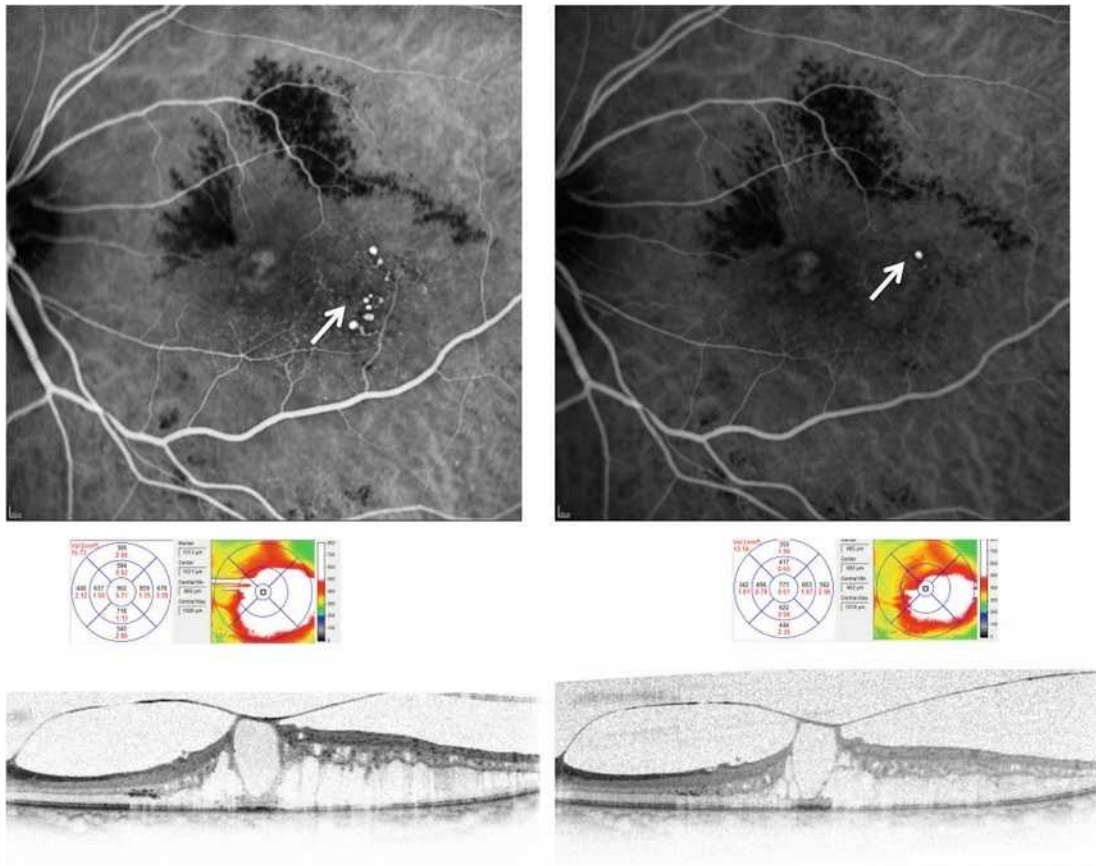


Fig. 4-19 Œdème maculaire chronique secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne avec syndrome de traction vitréomaculaire. a. Angiographie au vert d'indocyanine montrant de nombreux macro-anévrismes (flèche) accessibles au laser. b. Un mois après une première séance de laser, la majorité des macro-anévrismes ont été occlus, il ne persiste qu'un seul macro-anévrisme encore perméable. L'épaisseur maculaire a nettement diminué.

(anciennement ligne *inner and outer segment* ou IS-OS) et de la membrane limitante externe (constituant la terminaison profonde des cellules gliales de Müller faisant synapse avec les segments

internes des photorécepteurs) pourrait constituer un marqueur de *dégénérescence neuronale*. La désorganisation en OCT des couches rétiniennes maculaires (*disorganisation of retinal inner layers* [DRIL])

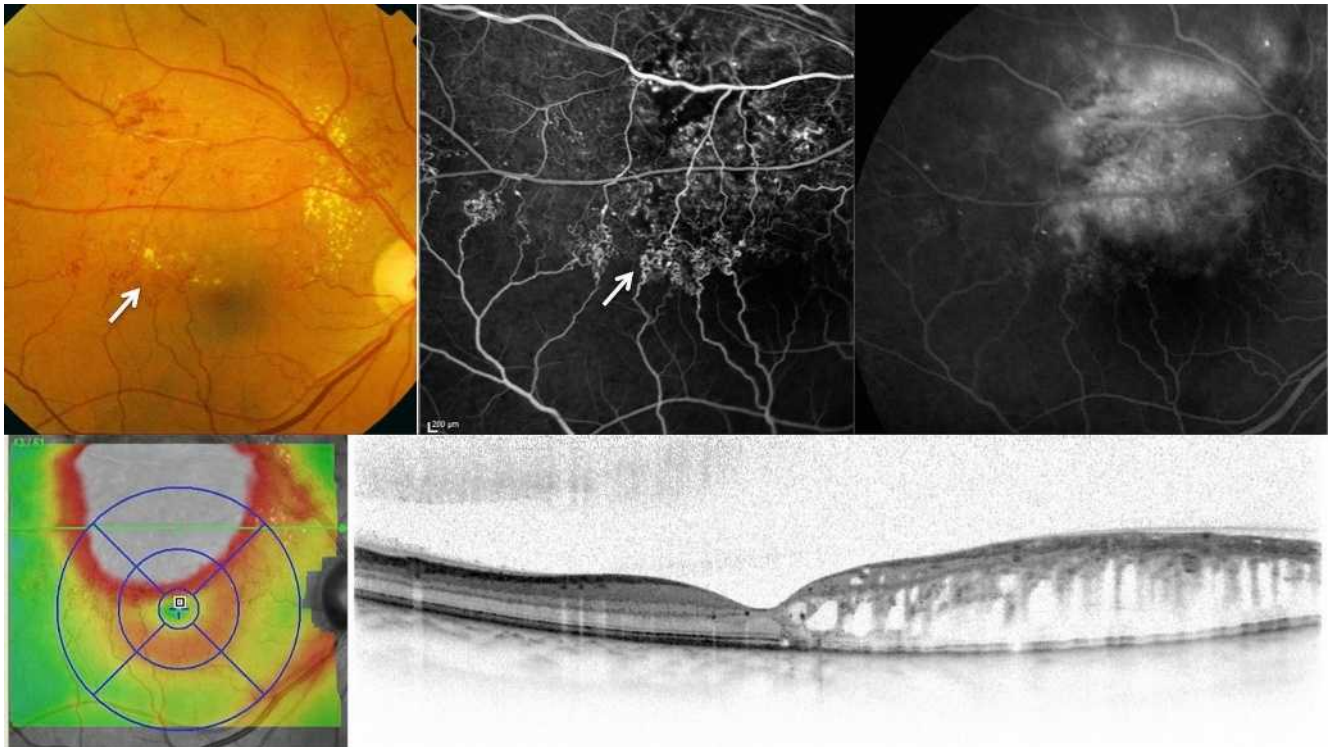


Fig. 4-20 Œdème maculaire chronique secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne.

Les télangiectasies secondaires sont bien visibles sur le cliché en couleurs (a) et en angiographie à la fluorescéine (b, flèches), où elles sont source de diffusions importantes au temps tardif (c). d, e. Cartographie et OCT correspondant.

a | b | c
d | e

est également un témoin d'une altération architecturale transrétinienne secondaire à l'OMD [13] et pourrait représenter un facteur de pronostic visuel. Différentes anomalies architecturales rencontrées après résolution d'un OM chronique sont illustrées dans la figure 4-21.

Les tubulations rétinienne, décrites notamment dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et la CRSC chronique, témoignent de remaniements atrophiques de la rétine externe soumise à un œdème intrarétinien. Elles font suite à des phénomènes exsudatifs chroniques affectant la rétine externe, mais ne constituent pas un signe d'œdème actif.

Altération de la fonction visuelle

Selon la durée de l'OM et le degré de pertes cellulaires, la fonction visuelle sera plus ou moins affectée. Dans les œdèmes inflammatoires de type Irvine-Gass, où l'OM est aigu et le plus souvent de courte durée, la récupération visuelle est bonne, car la dysfonction neurogliale n'est que transitoire et réversible, alors que dans les pathologies chroniques comme les OVR ou l'OMD, l'acuité visuelle (AV) finale est généralement diminuée. L'AV n'est que peu corrélée au degré d'épaississement maculaire [14], car elle dépend de la quantité de neurones fonctionnels au moment où est effectuée l'évaluation de la fonction visuelle [4]. La dysfonction neuronale induite par l'OM prend différents aspects :

- l'effet de diffraction lumineuse (effet Stiles-Crawford) est la propriété des cônes de l'œil humain à présenter une sensibilité

directionnelle au faisceau lumineux incident. Une lumière passant en marge de la pupille, et non parallèle à l'axe des photorécepteurs, sera donc moins efficace à stimuler la rétine qu'une lumière passant par le centre de la pupille. La présence de liquide intrarétinien modifie donc les propriétés optiques de l'œil dès les premiers stades de l'OM, avant même qu'une dégénérescence neurogliale ne soit constatée ;

- la sensibilité aux contrastes, basée sur la capacité du système visuel à détecter des différences de luminance entre l'objet et le fond, peut également être altérée en cas d'atteinte maculaire. Elle constituerait un moyen complémentaire et sensible pour détecter une maculopathie débutante [15] ;

- une baisse de la sensibilité rétinienne peut également être constatée à des degrés plus ou moins avancés d'OM [16], le seuil de sensibilité diminuant de façon inversement proportionnelle à l'épaisseur rétinienne ;

- le décentrage du point de fixation, associé à une perte de sa stabilité, est également consécutif à une maculopathie, et contribue à altérer la qualité visuelle [17]. En cas d'OM post-OVR, la normalisation de l'épaisseur maculaire après injection intravitréenne de corticoïdes s'associe à un recentrage du point de fixation, ainsi qu'à une amélioration de la sensibilité rétinienne (fig. 4-22) [18] ;

- la baisse d'AV à proprement parler est cependant lente et est souvent constatée plus tardivement que les anomalies décrites ci-dessus. Dans l'étude Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), 24 % des patients avec un OMD avaient perdu plus de 3 lignes d'AV après 3 ans de suivi [19] ;

- les métamorphopsies sont quant à elles plus rares dans l'OM simple et souvent associées à des membranes épiréiniennes développées secondairement.

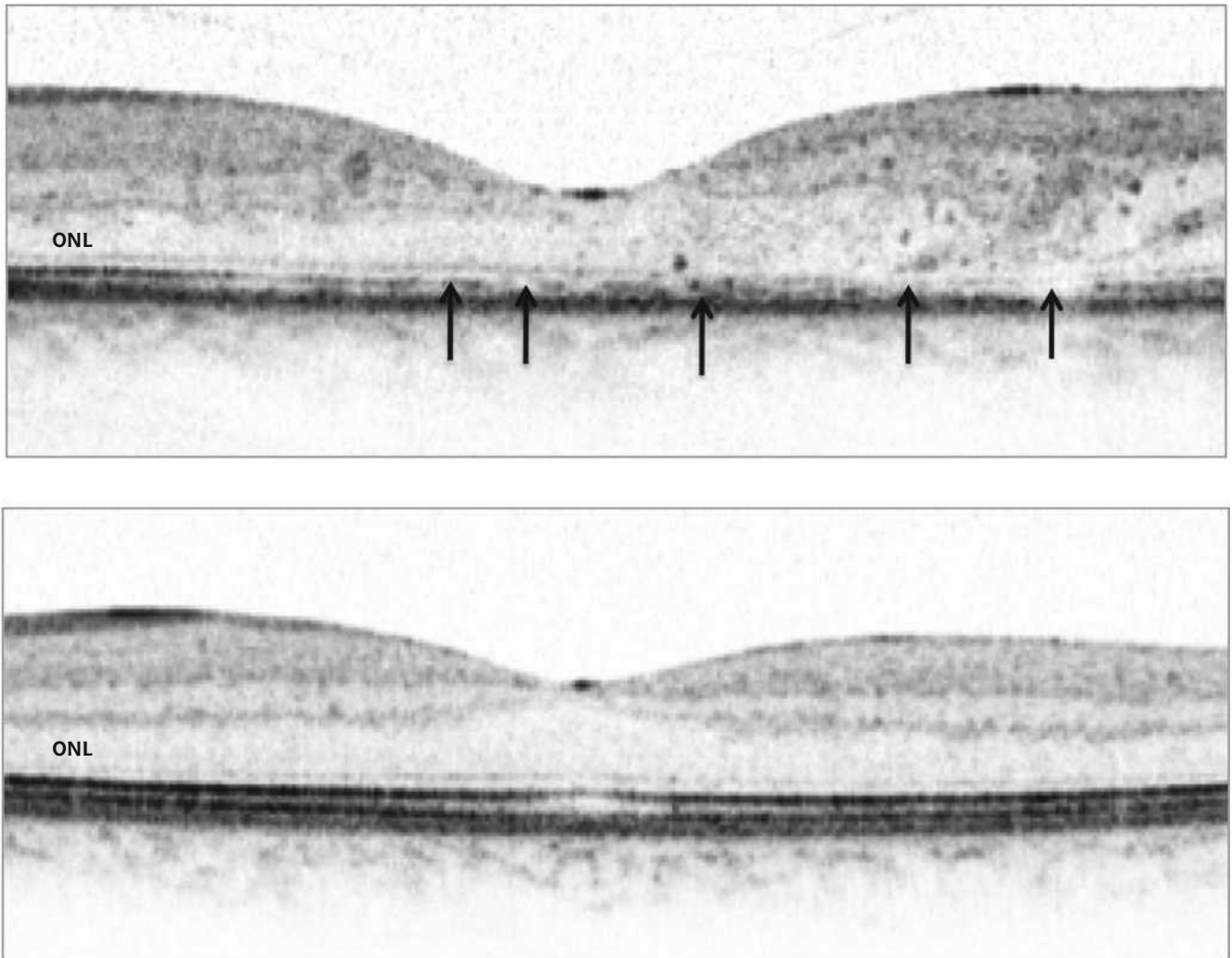


Fig. 4-21 Aspect en spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) du remaniement de l'architecture maculaire après résolution d'un œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne.

Haut : zones d'interruption des lignes ellipsoïdes et d'interdigitation (flèches) associées à une désorganisation des couches de la rétine interne et externe. Bas : aspect OCT d'une rétine saine.

Conclusion

Les conséquences fonctionnelles et organiques de l'OM sur la rétine ne sont pas corrélées de façon linéaire. La récupération visuelle dépend du degré de perte neurogliale induite par l'OM, souvent lié à la durée d'évolution de la maladie causale. Si les traitements intravitréens permettent souvent de restituer une épaisseur maculaire normale en OCT, les modifications architecturales séquellaires de l'OM restent au premier plan pour expliquer le caractère incomplet de la récupération visuelle. Des tests de fonction visuelle, alternatifs à la simple mesure de l'acuité visuelle, semblent importants à effectuer pour évaluer l'étendue de la gêne fonctionnelle et le retentissement sur la qualité de vie du patient.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1981 ; 92 : 466-81.
- [2] Verbraak FD. Neuroretinal degeneration in relation to vasculopathy in diabetes. *Diabetes* 2014 ; 63 : 3590-2.
- [3] Gass JD. A fluorescein angiographic study of macular dysfunction secondary to retinal vascular disease. IV. Diabetic retinal angiopathy. *Arch Ophthalmol* 1968 ; 80 : 583-91.

- [4] Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 2741-8.
- [5] Tsujikawa A, Sakamoto A, Ota M, et al. Serous retinal detachment associated with retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 291-301.
- [6] Horii T, Murakami T, Nishijima K, et al. Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 1047-55.
- [7] Weinberger D, Fink-Cohen S, Gatton DD, et al. Non-retinovascular leakage in diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1995 ; 79 : 728-31.
- [8] Ota M, Nishijima K, Sakamoto A, et al. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1996-2002.
- [9] Gaucher D, Sebah C, Erginay A, et al. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 289-96.
- [10] Jackson GR, Scott IU, Quillen DA, et al. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012 ; 96 : 699-703.
- [11] Bonnin S, Tadayoni R, Erginay A, et al. Correlation between ganglion cell layer thinning and poor visual function after resolution of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 56 : 978-82.
- [12] Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2013 ; 2013 : 920713.
- [13] Sun JK, Radwan S, Soliman AZ, et al. Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema. *Diabetes* 2015 ; 64 : 2560-70.
- [14] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 525-36.

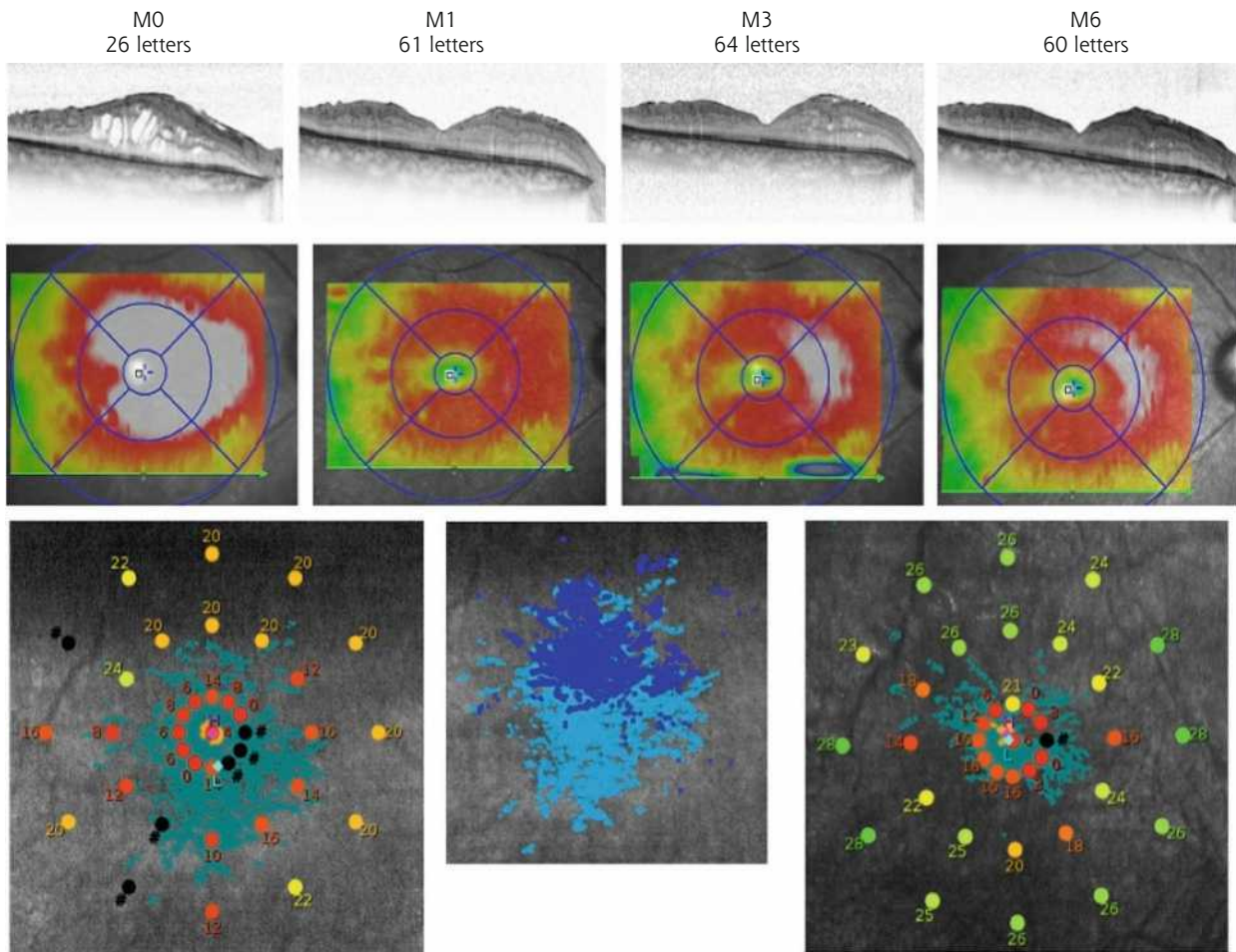
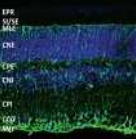


Fig. 4-22 Évolution des seuils de sensibilité et du point de fixation avant (M0) et après traitement pharmacologique d'un œdème maculaire diabétique (M1, M3, M6).

Ligne du haut : SD-OCT aux différents temps de suivi. Ligne du milieu : cartographies maculaires correspondantes. Ligne du bas : micropérimétrie avant et après traitement. Le nuage de points bleu clair correspond à la fixation avant traitement, le nuage de points bleu foncé à celui après résolution de l'OM. Noter que ce dernier est plus homogène et resserré après assèchement rétinien. La sensibilité rétinienne est également augmentée.

[15] Dorr M, Lesmes LA, Lu ZL, Bex PJ. Rapid and reliable assessment of the contrast sensitivity function on an iPad. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 ; 54 : 7266-73.

[16] Hatfeg E, Colantuoni E, Wang J, et al. The relationship between macular sensitivity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 152 : 400-5.e2.

[17] Morales MU, Saker S, Mehta RL, et al. Preferred retinal locus profile during prolonged fixation attempts. *Can J Ophthalmol* 2013 ; 48 : 368-74.

[18] Senturk F, Ozdemir H, Karacorlu M, et al. Microperimetric changes after intravitreal triamcinolone acetonide injection for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Retina* 2010 ; 30 : 1254-61.

[19] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1796-806.

6 – VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) ET AUTRES CYTOKINES : RÔLES DANS L'ŒDÈME MACULAIRE

X. GUILLONNEAU, F. SENNLAUB

L'essentiel

- Les cytokines sont des molécules de signalisation intercellulaire impliquées dans la rupture des barrières hémato-rétiniennes (BHR) et l'inflammation.
- Les principales cytokines impliquées dans la pathogénie des OM sont le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), les interleukines (IL) 6 et 8, et le *chemokine ligand 2* (CCL2) aussi connu comme *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1).
- L'expression du VEGF est régulée par les conditions d'oxygénation du tissu et un grand nombre de médiateurs inflammatoires. C'est un puissant facteur d'hyperperméabilité et il a une action pro-inflammatoire.
- Si des taux élevés d'IL-6 et d'IL-8 sont retrouvés dans les fluides oculaires de patients atteints d'OM, leur mécanisme d'action dans la formation de l'OM n'est pas élucidé.
- CCL-2 pourrait induire un recrutement de monocytes dans la rétine, eux-mêmes source importante de cytokines inflammatoires.
- Le VEGF ne peut pas à lui seul expliquer la physiopathologie des OM et des mécanismes indépendants du VEGF prenant part à l'OM.

VEGF, IL-6, IL-8 et CCL2 des cytokines clés de l'œdème maculaire

Les œdèmes maculaires diabétique (OMD) et les œdèmes consécutifs à une occlusion veineuse (OVR) se caractérisent par une rupture de la BHR associée à une inflammation locale. Les mécanismes moléculaires sous-tendant ces deux manifestations cliniques impliquent des molécules de signalisation intercellulaire appelées cytokines qui regroupent les familles des facteurs de croissance, les interleukines et les chimiokines. Ces cytokines sont des protéines multifonctionnelles qui peuvent être impliquées dans la prolifération, la survie ou au contraire la mort cellulaire. Elles ont également un rôle important dans la migration des cellules du système immunitaire et leur niveau d'activation. Le rôle de chacune de ces cytokines dans la perméabilité vasculaire et/ou l'inflammation rétinienne est généralement encore mal compris en raison de la variabilité clinique de ces pathologies, du grand nombre de cytokines impliquées et de la redondance de leur fonction.

Dans une situation pathologique complexe telle que la rétinopathie diabétique proliférative (RDP), mêlant ischémie, œdème, néovascularisation et perte neuronale, une large méta-analyse de 118 études a identifié 12 cytokines qui constituent des biomarqueurs de la RDP. Cela incluait : le VEGF, l'IL-6, l'IL-8 et le CCL2 [1]. Le rôle de ces cytokines dans l'apparition de l'œdème peut être abordé de façon plus pertinente chez les patients présentant un OMD en l'absence de néovascularisation ou consécutif à une occlusion veineuse.

Un nombre plus restreint d'études a quantifié les taux de cytokines présentes dans l'humeur aqueuse ou dans le vitré de

patients souffrant d'un OM à l'aide de dosage *enzyme-linked immunosorbent assay* ou ELISA (technique quantitative basée sur l'immunodétection de la molécule cible à l'aide d'un anticorps spécifique) ou de dosage multiplex selon la technologie Luminex® (technique basée sur l'immunodosage quantitatif simultané d'un panel de cytokines à l'aide d'anticorps couplés à des microbilles fluorescentes d'une couleur spécifique pour chaque anticorps). Les principales caractéristiques de ces études sont résumées dans le tableau 4-1. Bien que ces études portent sur des cohortes de taille très modeste, les variations des taux de cytokines rapportées nous permettent de mieux appréhender la physiopathologie des œdèmes maculaires. L'ensemble de ces études indique une augmentation du facteur de croissance VEGF, des IL-6 et IL-8 et de la chimiokine CCL2 (tableaux 4-2 et 4-3) dans les OMD et les OM consécutifs à une OVR.

Rôles du VEGF et des autres cytokines dans la formation de l'œdème

■ VEGF

EXPRESSION

La famille du VEGF est composée de six membres dont le VEGF-A (ci-après nommé VEGF). Le VEGF est un facteur mitotique des cellules endothéliales, mais il est aussi impliqué dans la vasodilatation, la survie et la migration des cellules endothéliales [2]. Dans

Tableau 4-1 – Principales études sur les taux de cytokines intra-oculaires associés à un œdème maculaire.

Études	OMD	OVR	Contrôles	Dosage*
Funatsu, 2009 [5]	22 patients avec OMD diffus 31 patients avec OMD cystoïde		15 patients opérés de trou maculaire 8 patients diabétiques avec un trou maculaire	Vitré ELISA
Lee, 2012 [6]	18 patients avec OMD récent (< 1 mois)	12 patients avec OVR récente (< 1 mois)	16 contrôles opérés de cataracte	HA Multiplex
Yoshimura, 2009 [9]	92 patients	30 OBVR 13 OVCR	81 patients opérés de trou maculaire ou ERM	Vitré Multiplex
Praidou, 2011 [7]	18 patients		15 patients opérés de trou maculaire	Vitré ELISA
Patel, 2006 [8]	20 patients avec OMD traité par laser maculaire		8 patients avec trou maculaire 22 patients avec RDP traitée par PPR	Vitré ELISA
Feng, 2013 [10]		11 OBVR 18 OVCR	10 patients sans atteinte rétinienne	HA Multiplex
Noma, 2013 [12]		39 OBVR avec œdème important ou > 3 mois	21 patients opérés de trou maculaire	Vitré ELISA
Koss, 2012 [11]		43 OBVR 35 OVCR 16 héli-OVCR	14 patients opérés de membrane épirétinienne idiopathique	Vitré Multiplex
Kaneda, 2011 [20]		38 OBVR	28 patients opérés de cataracte	HA Multiplex ELISA

* Les dosages sont réalisés sur des prélèvements de vitré (Vitré) ou d'humeur aqueuse (HA) par la technique ELISA ou multiplex basé sur la technologie Luminex®.

ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay* ; HA : humeur aqueuse ; OBVR : occlusion d'une branche veineuse rétinienne ; OMD : œdème maculaire diabétique ; OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine ; OVR : occlusion veineuse rétinienne ; PPR : photocoagulation panrétinienne ; RDP : rétinopathie diabétique proliférative.

Tableau 4-2 – Taux des principales cytokines intra-oculaires lors des rétinopathies diabétiques.

	OM (RDNP) versus contrôle	RDNP versus RDP
VEGF	↑ Funatsu, 2009 [5] : 1 086,4 (15,6–3 450,0) vs 20,4 (15,6–69,6) pg/mL ⁽¹⁾ Lee, 2012 [6] : 128,4 ± 116,6 vs 45,5 ± 51,8 pg/mL ⁽²⁾ Praidou, 2011 [7] : 418 ± 32 vs 55 ± 7 pg/mg ⁽²⁾ Patel, 2006 [9] : 957 (548–2 832) vs 239 (17–380) pg/mL ⁽³⁾ → Yoshimura, 2009 [9] : 175,2 (<150–1500,8) vs 111,0 (<150–642,4) pg/mL	↑ Praidou, 2011 [7] : 2632 ± 330 vs 418 ± 32 pg/mg ⁽²⁾ → Patel, 2006 [8] : 1036 (765–3213) vs 239 (17–380) pg/mL ⁽³⁾
IL-6	↑ Lee, 2012 [6] : 20,4 ± 11,4 vs 8,9 ± 11,5 pg/mL ⁽²⁾ Funatsu, 2009 [5] : 192,4 (18,0–823,4) 8,74 (4,00–23,2) pg/mL ⁽¹⁾ Lee, 2012 [6] : 66,8 ± 70,4 vs 28,8 ± 39,2 pg/mL ⁽²⁾ Yoshimura, 2009 [9] : 174 (< 30–1152) vs 12,1 (< 30–206,8) pg/mL ⁽¹⁾	
IL-8	↑ Yoshimura, 2009 [9] : 258 (< 30–5522) vs 28,9 (< 30–1 538) pg/mL ⁽¹⁾	
CCL2	↑ Funatsu, 2009 [5] : 1764,4 (176,4–3298,6) vs 426,3 (116,4–1128,6) pg/mL ⁽¹⁾ Lee, 2012 [6] : 3095,6 ± 1918,3 1225,1 ± 425,3 pg/mL ⁽²⁾ Yoshimura, 2009 [9] : 1590,1 (< 100–38 394) vs 100,8 (< 100–2146,9) pg/mL ⁽¹⁾	
PEDF	↓ Funatsu, 2009 [5] : 3,20 (1,95–18,8) vs 23,4 (7,84–56,3) ng/mL ⁽¹⁾ Patel, 2006 [8] : 1,59 (0,68–7) vs 2,6 (1,5–6,6) µg/mL ⁽³⁾	↑ Patel, 2006 [8] : 2,6 (1,5–6,6) vs 1,27 (0,6–1,7) µg/mL ⁽³⁾
PDGF-AA	↑ Lee, 2012 [6] : 97,1 ± 33,3 vs 74,8 ± 33,0 pg/mL ⁽²⁾ Praidou, 2011 [7] : 100 ± 13 vs 52 ± 7 pg/mg ⁽²⁾	↑ Praidou, 2011 [7] : 337 ± 47 vs 100 ± 13 pg/mg ⁽²⁾
PDGF-BB	↓ Praidou, 2011 [7] : 22 ± 2,6 vs 39,8 ± 3,8 pg/mg ⁽²⁾	↑ Praidou, 2011 [7] : 79 ± 8 vs 22 ± 2,6 pg/mg ⁽²⁾

⁽¹⁾ Moyenne (min–max) ; ⁽²⁾ moyenne ± écart moyen ; ⁽³⁾ médiane (min–max).

CCL2 : *chemokine ligand 2* ; IL : interleukine ; OM : œdème maculaire ; PDGF : *platelet-derived growth factor* ; PEDF : *pigment epithelium-derived factor* ; RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante ; RDP : rétinopathie diabétique proliférante ; VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; vs : versus.

Tableau 4-3 – Principales cytokines intra-oculaires lors des occlusions veineuses de la rétine.

	OVCR	OBVR
VEGF	↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles Koss, 2012 [11] : 278,4 ± 512,8 vs 7 ± 4,9 pg/mL ⁽²⁾ Yoshimura, 2009 [9] : 1635,0 (< 150–11 737) vs 111,0 (< 150–642,4) pg/mL ⁽¹⁾	↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles Noma, 2013 [12] : 229 (33,9–1353) vs 15,6 (15,6–31,2) pg/mL ⁽³⁾ Koss, 2012 [11] : 161,8 ± 314,3 vs 7 ± 4,9 pg/mL ⁽²⁾ Lee, 2012 [6] : 107,1 ± 132,2 vs 45,5 ± 51,8 pg/mL ⁽²⁾ → Yoshimura, 2009 [9] : 167,4 (< 150–1977,0) vs 111,0 (< 150–642,4) pg/mL ⁽¹⁾ Kaneda, 2011 [20] : 64,4 ± 17,6 vs 24,8 ± 6,3 pg/mL ⁽⁴⁾
IL-6	↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles Koss, 2012 [11] : 64,7 ± 115,8 vs 6,2 ± 3,4 pg/mL ⁽²⁾ Yoshimura, 2009 [9] : 985,4 (<30–11 103) vs 12,1 (< 30–206,8) pg/mL ⁽¹⁾	↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles Noma, 2013 [12] : 10,7 (5,53–29,0) vs 1,00 (0,50–1,18) pg/mL ⁽³⁾ Koss, 2012 [11] : 23,2 ± 48,8 vs 6,2 ± 3,4 pg/mL ⁽²⁾ Yoshimura, 2009 [9] : 65,6 (< 30–326) vs 12,1 (< 30–206,8) pg/mL ⁽¹⁾ Kaneda, 2011 [20] : 18,6 ± 2,6 vs 10,3 ± 1,4 pg/mL ⁽⁴⁾ → Lee, 2012 [6] : 17,7 ± 26,9 vs 28,8 ± 39,2 pg/mL ⁽²⁾
IL-8	↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles Yoshimura, 2009 [9] : 1027 (< 30–6822) vs 28,9 (< 30–1538) pg/mL ⁽¹⁾	↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles Lee, 2012 [6] : 18,7 ± 15,3 vs 8,9 ± 11,5 pg/mL ⁽²⁾ Yoshimura, 2009 [9] : 473,2 (< 30–7728) vs 28,9 (< 30–1538) pg/mL ⁽¹⁾ Kaneda, 2011 [20] : 22,1 ± 7,7 vs 3,1 ± 0,5 pg/mL ⁽⁴⁾
CCL2	↑ Koss, 2012 [11] : 1015,8 ± 970 vs 253 ± 74 pg/mL ⁽²⁾ Yoshimura, 2009 [9] : 2906 (195–15045) vs 100,8 (< 100–2146,9) pg/mL ⁽¹⁾	↑ Noma, 2013 [12] : 1190 (747–1993) vs 458 (375–636) ⁽³⁾ Koss, 2012 [11] : 602,6 ± 490,3 vs 253 ± 74 pg/mL ⁽²⁾ Yoshimura, 2009 [9] : 439,1 (< 100–2895) vs 100,8 (< 100–2146,9) pg/mL ⁽¹⁾ → Lee, 2012 [6] : 1536,3 ± 524,8 vs 225,1 ± 425,3 pg/mL ⁽²⁾ Kaneda, 2011 [20] : 447,6 vs 289,0 pg/mL
PEDF		↓ Noma, 2013 [12] : 5,6 (8,14–40,7) vs 59,9 (25,0–101) ng/mL ⁽³⁾
IL-1β	↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles	↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles
TGF-β	↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles	→ Kaneda, 2011 [20] : 10,9 ± 7,9 vs 6,6 ± 1,5 pg/mL ⁽⁴⁾ ↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles
FGF-2	↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles	↑ Feng, 2013 [10] : valeurs non accessibles

⁽¹⁾ Moyenne (min–max) ; ⁽²⁾ moyenne ± écart type ; ⁽³⁾ médiane (quartile) ; ⁽⁴⁾ moyenne ± écart type à la moyenne.

CCL2 : *chemokine ligand 2* ; FGF : *fibroblast growth factor* ; IL : interleukine ; OBVR : occlusion d'une branche veineuse rétinienne ; OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine ; PEDF : *pigment epithelium-derived factor* ; TGF : *transforming growth factor* ; VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; vs : versus.

la rétine, il est produit par les cellules de l'épithélium pigmenté, les péricytes, les astrocytes, les cellules de Müller et les cellules endothéliales. En conditions pathologiques, les cellules du système inflammatoire, dont les monocytes/macrophages, sont une importante source de VEGF. L'expression du VEGF est régulée par les conditions d'oxygénation du tissu et un grand nombre de médiateurs inflammatoires. L'hypoxie régule à la fois la stabilité et le niveau d'expression de l'acide ribonucléique messager (ARNm) du VEGF. L'expression du VEGF peut également être augmentée par le *transforming growth factor β* (TGF-β), le *tumor necrosis factor α* (TNF-α), l'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1), de nombreuses interleukines, les produits de glycation avancés et les espèces oxygénées réactives (pour revue [3]). L'ensemble des voies de signalisation n'est pas encore compris. Cependant la voie du « *signal transducer and activator of transcription factor 3* » (STAT3) occupe une place prépondérante dans cette signalisation [4].

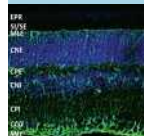
Une augmentation significative du VEGF dans les fluides oculaires (humeur aqueuse ou vitré) a été montrée dans plusieurs études indépendantes (tableau 4-1) dans le cas d'OMD (tableau 4-2) [5–8]. Seuls Yoshimura et al. n'ont pas observé d'augmentation du taux de VEGF sur une cohorte de 92 patients atteints d'OM par rapport à un groupe contrôle de 81 patients opérés de trou maculaire [9]. Selon les études, le taux de VEGF des patients atteints de rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) est inférieur [7] ou supérieur [8] à celui des patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante RDP (tableau 4-2). De même, une augmentation des concentrations de VEGF dans l'humeur aqueuse ou le vitré a été observée chez des patients atteints d'occlusion

de la veine centrale de la rétine (OVCR) [9–11] ou d'occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR) [6, 10–12]. Cependant Funk et al. et Yoshimura et al. n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative du VEGF chez les patients atteints d'OBVR (tableau 4-3) [9, 13].

VEGF ET PERMÉABILITÉ VASCULAIRE

L'augmentation de la perméabilité vasculaire est un des points clés des rétinopathies et participe à la formation de l'œdème. Cette augmentation de perméabilité est observée chez les patients diabétiques et dans les OVR ainsi que dans les modèles animaux de ces pathologies. Le VEGF induit cette perméabilité par un mécanisme biphasique. Dans un premier temps, le VEGF augmente la perméabilité transcellulaire en augmentant le transport par transcytose de vésicules de cavéoline [14]. À plus long terme, le VEGF augmente la perméabilité vasculaire en altérant l'expression des molécules impliquées dans les jonctions serrées [14].

Les taux de VEGF sont généralement corrélés à la gravité de l'OMD [5, 7]. Cependant Lee et al. et Roh et al. n'ont pas pu mettre en évidence cette corrélation dans leur étude [6, 15]. Dans le cas des OVR, les taux de VEGF sont corrélés principalement à la surface d'ischémie liée à l'occlusion. Les taux de VEGF sont retrouvés corrélés [5, 16] ou non [10] à l'épaisseur rétinienne maculaire. Enfin, le taux de VEGF n'est pas nécessairement lié aux taux des autres cytokines inflammatoires de la rétine [9] suggérant un rôle autonome de celui-ci dans le déclenchement de l'œdème.



EFFET DES THÉRAPIES ANTI-VEGF

L'injection d'anti-VEGF conduit à un gain d'acuité visuelle et à une diminution de l'épaisseur maculaire [17]. L'injection de bécavizumab chez des patients atteints d'OM associé à des RDP ou RDNP induit systématiquement une diminution du taux de VEGF [13, 15, 18, 19]. Cependant, seuls Sohn et al. ont pu mettre en évidence une liaison statistique entre la normalisation du VEGF et la disparition de l'œdème maculaire diabétique et une amélioration de l'acuité visuelle [19]. Deux autres études sur des cohortes de petite taille, dans lesquelles a été mesuré le taux de VEGF après injection de bécavizumab, n'ont pas pu mettre en évidence de lien entre le taux de VEGF après injection, la disparition de l'œdème maculaire diabétique et l'amélioration de l'acuité visuelle [15, 18]. Ces injections ne modifient pas le taux des cytokines IL-6, IL-8 et CCL2 chez les patients naïfs après la première injection [15, 18]. En revanche, une diminution du taux de IL-6 et de CCL2 a été observée chez les patients ayant déjà reçu plusieurs injections de bécavizumab [15].

L'injection de bécavizumab dans les cas d'OBVR (ayant un taux de VEGF comparable aux contrôles) et d'OVCR (taux de VEGF supérieur aux contrôles) permet de diminuer les taux de VEGF en dessous du taux détectable et d'améliorer ainsi l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne [13]. Kaneda et al. dans une étude portant sur 38 patients atteints d'OBVR traités par bécavizumab n'ont pas pu mettre en évidence de corrélation entre les taux d'IL-6, d'IL-8 et de MCP-1 avant injection et les résultats après traitement anti-VEGF [20].

EFFET DES INJECTIONS DE TRIAMCINOLONE

Sohn et al. ont montré une diminution des taux de VEGF, d'IL-6 et de CCL2 après injection de triamcinolone chez des patients atteints d'OMD, associée à une diminution de l'œdème [19]. Park et al. ont montré une diminution du taux de VEGF chez les patients répondant aux injections de triamcinolone [21].

En conclusion, si les études sur de larges cohortes démontrent un bénéfice incontestable des thérapies anti-VEGF, il est difficile d'établir un lien direct entre :

- le taux de VEGF et la pathologie causale ;
- la diminution effective du taux de VEGF et le succès du traitement anti-VEGF.

■ INTERLEUKINE 6 (IL-6)

Le rôle d'IL-6 dans la rétinopathie diabétique est encore largement méconnu en partie à cause des multiples rôles de cette cytokine. IL-6 n'est que très faiblement exprimée par les cellules microgliales dans la rétine non pathologique [22]. IL-6 a été initialement caractérisée comme un inducteur de la production d'anticorps par les lymphocytes B. Son activité sur le système immunitaire est en fait bien plus complexe et inclut, par exemple, la différenciation des lymphocytes Th, l'induction de la fièvre et la production d'autres interleukines. Dans le système nerveux, son rôle est également complexe puisque IL-6 peut apparaître soit comme neuroprotecteur, soit comme acteur de la neuro-inflammation [23].

La concentration d'IL-6 a été trouvée significativement élevée dans les fluides oculaires de patients atteints d'OMD (tableau 4-2) [5, 6, 9], d'OVCR [9-11] et d'OBVR (tableau 4-3) [9-12, 20]. Seule l'étude de Lee et al. ne note pas d'augmentation d'IL-6 chez des patients atteints d'occlusion de branche veineuse [6]. Le mécanisme d'action d'IL-6 dans la formation de l'œdème n'est pas encore connu. L'injection d'IL-6 dans un modèle murin induit une leucostase importante qui est une des caractéristiques de la rétinopathie diabétique. L'expression d'IL-6 est nécessaire à l'effet biologique de l'angiotensine 2 [22]. Une corrélation positive entre le taux d'IL-6

et l'épaisseur maculaire a été montrée par Feng et al. et Noma et al. [10, 12]. Bien qu'absente en condition normale, IL-6 peut être exprimée en condition pathologique par les cellules de Müller, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales pigmentées et toutes les cellules de la lignée myéloïde. La source précise d'IL-6 durant l'OMD n'est pas connue, il paraît vraisemblable que les cellules de Müller et les cellules inflammatoires soient les principales sources de cette cytokine.

Malgré une évidente corrélation entre la pathologie et le taux d'IL-6 présent dans les fluides oculaires [24], il reste difficile d'établir un bénéfice thérapeutique à la diminution d'IL-6 dans les OM. L'injection de bécavizumab ne réduit pas le taux d'IL-6 [13, 15, 19] malgré le succès évident de cette thérapie. La réduction du taux d'IL-6 ne constitue donc pas un facteur du succès de ces thérapies [25]. Dans le cas des traitements anti-inflammatoires, les résultats restent également non concluants alors que ces traitements diminuent efficacement le taux d'IL-6 [19, 21]. Chez les patients atteints d'OMD, l'injection intravitréenne de triamcinolone réduit le taux d'IL-6 chez tous les patients, qu'ils soient répondeurs ou non au traitement, mais une persistance de l'œdème est observée parmi les patients conservant un taux élevé de VEGF malgré le traitement [21]. Seul Roh et al. retrouvent une corrélation négative entre le taux de VEGF et le taux d'IL-6, une semaine après injection d'anti-VEGF chez des patients ne présentant pas d'amélioration significative de l'œdème après l'injection [15].

En conclusion, bien qu'un taux élevé d'IL-6 soit observé dans l'immense majorité des études, il est difficile de dire, d'après les données actuelles, si son inhibition présente un intérêt thérapeutique potentiel. Sur la base de l'activité biologique de l'IL-6 dans la perméabilité vasculaire et des études ci-dessus, un antagoniste de l'IL-6 est en phase d'essai préclinique pour une potentielle utilisation dans les OMD [26]. Le succès ou non de cette nouvelle voie thérapeutique donnera une indication sur le rôle d'IL-6 dans cette pathologie.

■ INTERLEUKINE 8 (IL-8)

IL-8 est une cytokine à la fois pro-inflammatoire et pro-angiogénique. Elle permet d'induire la transmigration des polynucléaires neutrophiles à travers la barrière hémato-encéphalique [27]. Dans le cerveau, les polynucléaires neutrophiles participent à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et à la formation de l'œdème en condition pathologique [28, 29]. IL-8 est également directement impliquée dans l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire par un mécanisme non lié à l'hypoxie [30].

IL-8 est exprimée par les cellules du système immunitaire mais également par les cellules endothéliales et les cellules de l'épithélium pigmenté [31]. L'expression du VEGF et celle de l'IL-8 sont interdépendantes : IL-8 augmente l'expression du VEGF des cellules endothéliales [30], mais il a également été montré sur des cellules microvasculaires que le VEGF induisait l'expression d'IL-8 et la transmigration des neutrophiles [32].

La concentration d'IL-8 est trouvée significativement élevée dans les fluides oculaires de patients atteints d'OMD (tableau 4-2) [5, 6, 9], d'OVCR [9-11] et d'OBVR (tableau 4-3) [6, 9, 10, 20].

Son rôle dans la survenue de l'œdème rétinien n'est pas encore totalement compris. Song et al. ont trouvé une corrélation entre le niveau d'activation des neutrophiles et le degré de sévérité de la rétinopathie [33], tandis que Jousen et al. ont montré que les neutrophiles étaient responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et de la perte capillaire dans un modèle de rongeur diabétique [34]. Deux études ont montré, à la fois dans

les OMD et les OBVR, que le taux d'IL-8 était positivement corrélé à la sévérité de l'OM [6, 20].

Bien que VEGF et IL-8 puissent se réguler de façon croisée [30, 32], plusieurs études ont montré une indépendance statistique entre l'augmentation de VEGF et d'IL-8 suggérant un rôle direct d'IL-8 dans la survenue de l'œdème.

L'injection de bécavuzumab chez des patients atteints d'OM associé à des RDP ou RDNP ne modifie pas le taux d'IL-8 après la première injection [15, 18] que ce soit chez les patients naïfs ou ceux ayant déjà reçu plusieurs injections de bécavuzumab [15]. Cependant un polymorphisme du promoteur d'IL-8 (-251A/T), responsable de l'augmentation de la sécrétion de cette cytokine, est statistiquement associé à l'absence de réponse au bécavuzumab en cas de DMLA [35]. Par ailleurs, Jeon et al. ont montré, sur une cohorte de patients non-répondeurs aux anti-VEGFs, que le taux d'IL-8 (après traitement par bécavuzumab) était corrélé au taux de succès des injections de triamcinolone, suggérant à nouveau qu'IL-8 est impliquée indépendamment du VEGF dans la formation de l'OM.

En conclusion, IL-8 est une cytokine particulièrement attractive pour expliquer la survenue de l'OM. En effet, IL-8 est systématiquement augmentée dans les OM indépendamment du taux de VEGF. Les patients non-répondeurs aux anti-VEGFs sont caractérisés par un taux élevé d'IL-8. La réduction du taux d'IL-8 chez ces patients est associée à une diminution de l'œdème [25, 35]. Cependant, il n'existe pour l'instant aucune solution thérapeutique ciblant spécifiquement IL-8 dans les OM. Un anticorps humanisé anti-IL-8 est disponible depuis le milieu des années 2000. Cet anticorps n'est pour l'instant pas approuvé pour une application thérapeutique en dépit de plusieurs essais cliniques.

■ CHEMOKINE LIGAND 2 (CCL2)

CCL2 (aussi connu comme MCP-1) est impliqué dans le recrutement des monocytes depuis la moelle osseuse dans les tissus lésés. Ces monocytes peuvent altérer les barrières hémato-céphaliques [36]. CCL2 est faiblement exprimé dans la rétine non pathologique et peut être produit par les cellules de Müller ou les phagocytes mononucléés (microglie, macrophages et monocytes) en conditions pathologiques [37, 38]. En cas de rétinopathie diabétique, Rangasamy et al. ont suggéré que CCL2 pouvait être produit par les cellules endothéliales [39].

La concentration de CCL2 est significativement élevée dans les fluides oculaires de patients atteints d'OMD (tableau 4-2) [5, 6, 9], d'OVCR [9-11] et d'OBVR (tableau 4-3) [9, 11, 12]. Seuls Lee et al. n'ont pas mis en évidence de variation de CCL2 chez les patients atteints d'OBVR [6]. Le taux de CCL2 n'est généralement pas positivement corrélé à la sévérité de l'OVR [6, 20, 40], alors que l'étude de Kaneda et al. portant sur 38 patients atteints d'OBVR indique quant à elle une corrélation positive [40].

Cette augmentation de CCL2 pourrait induire un recrutement important de phagocytes mononucléés dans la rétine. À l'appui de cette hypothèse, une augmentation du nombre de phagocytes mononucléés et une activation gliale ont été notées à la fois dans les modèles de rétinopathie diabétique et chez les patients atteints de rétinopathie diabétique précoce [39, 41-43]. CCL2 pourrait également directement modifier la barrière hémato-rétinienne [39, 44] ; cependant les travaux de Rangasamy et al. suggèrent plutôt un rôle indirect de CCL2 qui agirait en recrutant des monocytes, source importante de cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α) modifiant la perméabilité vasculaire [39]. Une corrélation positive entre le taux de CCL2 et la sévérité de l'OM a été montrée en cas d'OM [5] consécutif à une OBVR [40]. Même si plusieurs études n'ont pas pu mettre

en évidence ce lien statistique [6, 10, 16, 20], il semble donc que CCL2 joue un rôle important dans la rupture de la barrière hémato-rétinienne.

Un taux élevé de CCL2 est retrouvé dans la grande majorité des études, et ce indépendamment du taux de VEGF [15]. Dans le cas d'OMD, l'injection de bécavuzumab ne modifie pas le taux de CCL2 [15, 18], mais une corrélation négative entre le taux de VEGF et de CCL2 a été notée après plusieurs injections de bécavuzumab [15]. Dans le cas des OVR, les traitements anti-VEGF peuvent affecter le taux de CCL2 [13] et les injections de triamcinolone diminuent le taux de CCL2, mais cette diminution n'est pas statistiquement liée à la réduction de l'épaisseur rétinienne [40].

En conclusion, tout comme IL-6, une augmentation de CCL2 est observée dans l'immense majorité des études. Il existe un véritable rationnel scientifique indiquant que les cellules de la lignée myéloïde participent à la pathogénie des OM, cependant les études menées jusqu'à présent n'ont pas permis d'établir un lien direct entre CCL2 et œdème. Des études de plus grande taille permettront certainement dans le futur de mieux comprendre le rôle et l'intérêt thérapeutiques de limiter la bio-activité de CCL2 dans ces pathologies.

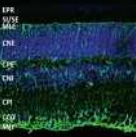
■ LES AUTRES CYTOKINES

Enfin, certaines cytokines sont trouvées dans l'humeur aqueuse ou le vitré de patients atteints d'OM, sans que ces résultats ne soient reproduits dans un nombre significatif d'études indépendantes. Ces cytokines ont des rôles connus dans l'inflammation et la perméabilité vasculaire et pourraient être impliquées dans le développement de l'OM. C'est le cas du *platelet-derived growth factor* (PDGF) AA et AB dont la concentration est augmentée en cas d'OM, alors qu'une diminution du taux de *pigment epithelium-derived growth factor* (PEDGF) BB est observée [6, 7]. Le *pigment epithelium derived factor* (PEDF) est retrouvé diminué chez les patients atteints d'OM [5, 8] ou d'OVR [12]. Cette diminution du PEDF est corrélée avec la surface de rétine non perfusée et avec l'épaisseur maculaire [12]. Enfin Feng et al. ont retrouvé une augmentation d'IL-1 β , de TGF- β et de *fibroblast growth factor 2* (FGF-2) dans l'humeur aqueuse de patients atteints d'OVCR et d'OBVR (tableau 4-3) [10].

Conclusion et perspectives

Les OM se caractérisent par une modification importante des taux de cytokines dans les fluides oculaires, qui reflètent une situation pathologique mêlant perméabilité vasculaire et inflammation. Les augmentations de VEGF, d'IL-6, IL-8 et de CCL2 apparaissent comme les meilleurs biomarqueurs de ces OM (tableaux 4-2 et 4-3). L'apparition des anti-VEGFs a révolutionné la prise en charge de ces OM avec une efficacité thérapeutique prouvée [17]. Cependant l'analyse des fluides oculaires de patients atteints d'OM démontre une grande disparité des taux de VEGF chez ces patients, et certaines études n'ont pu démontrer d'association entre taux de VEGF et importance de l'OM [9, 18]. Cette grande variabilité indique que le VEGF ne peut, à lui seul, expliquer la physiopathologie des OM et que des mécanismes indépendants du VEGF prennent part à l'OM.

Les traitements anti-VEGF ne suffisent pas à réduire la part inflammatoire de ces pathologies même lorsqu'ils réduisent l'OM.



En laissant perdurer une situation d'inflammation, les traitements anti-VEGF laissent un risque potentiel de récurrence ou de complication (neuro-inflammation et/ou atteinte de l'unité neurovasculaire). À l'inverse, les traitements à base d'anti-inflammatoire tels que la triamcinolone inhibent efficacement la production de cytokines inflammatoires, mais échouent à réduire complètement les taux de VEGF.

En conclusion, si les anti-VEGFs ont révolutionné la prise en charge des OM, le traitement des patients atteints d'OM pourrait être amélioré en prenant mieux en compte la partie inflammatoire de leur pathologie. Dans le futur, une thérapie personnalisée adaptée au profil de cytokines de chaque patient pourrait être envisagée, mais dans l'immédiat, l'utilisation de molécules ciblant spécifiquement IL-6, IL-8 et CCL2 en plus de la thérapie anti-VEGF serait certainement bénéfique à l'ensemble des patients. Ces molécules étant principalement produites par les leucocytes recrutés, ceux-ci semblent donc être la cible thérapeutique la plus intéressante. Un gain thérapeutique peut être ainsi espéré, soit en bloquant le recrutement des leucocytes (IL-8, CCL2), soit en bloquant leur activation et donc la production de cytokines pro-inflammatoires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] McAuley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, et al. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy : a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2014 ; 28 : 419-25.
- [2] Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001 ; 280 : C1358-66.
- [3] Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy : pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2003 ; 19 : 442-55.
- [4] Niu G, Wright KL, Huang M, et al. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene* 2002 ; 21 : 2000-8.
- [5] Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 73-9.
- [6] Lee WJ, Kang MH, Seong M, Cho HY. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2012 ; 96 : 1426-30.
- [7] Praidou A, Papakonstantinou E, Androudi S, et al. Vitreous and serum levels of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor and their correlation in patients with non-proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macula oedema. *Acta Ophthalmol* 2011 ; 89 : 248-54.
- [8] Patel JJ, Tombran-Tink J, Hykin PG, et al. Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema : implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res* 2006 ; 82 : 798-806.
- [9] Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 2009 ; 4 : e8158.
- [10] Feng J, Zhao T, Zhang Y, et al. Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion. *PLoS One* 2013 ; 8 : e68149.
- [11] Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F, et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2012 ; 90 : e98-e103.
- [12] Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2013 ; 131 : 160-5.
- [13] Funk M, Kriechbaum K, Prager F, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 50 : 1025-32.
- [14] Nag S, Kapadia A, Stewart DJ. Review : molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011 ; 37 : 3-23.
- [15] Roh MI, Kim HS, Song JH, et al. Effect of intravitreal bevacizumab injection on aqueous humor cytokine levels in clinically significant macular edema. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 80-6.
- [16] Pfister M, Rothweiler F, Michaelis M, et al. Correlation of inflammatory and proangiogenic cytokines from undiluted vitreous samples with spectral domain OCT scans, in untreated branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2013 ; 7 : 1061-7.
- [17] 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.
- [18] Funk M, Schmidinger G, Maar N, et al. Angiogenic and inflammatory markers in the intraocular fluid of eyes with diabetic macular edema and influence of therapy with bevacizumab. *Retina* 2010 ; 30 : 1412-9.
- [19] Sohn HJ, Han DH, Lee DY, Nam DH. Changes in aqueous cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2013 ; 92 : 217-24.
- [20] Kaneda S, Miyazaki D, Sasaki SI, et al. Multivariate analyses of inflammatory cytokines in eyes with branch retinal vein occlusion : relationships to bevacizumab treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 2982-8.
- [21] Park SP, Ahn JK. Changes of aqueous vascular endothelial growth factor and interleukin-6 after intravitreal triamcinolone for branch retinal vein occlusion. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008 ; 36 : 831-5.
- [22] Rojas M, Zhang W, Lee DL, et al. Role of IL-6 in angiotensin II-induced retinal vascular inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 1709-18.
- [23] Suzuki S, Tanaka K, Suzuki N. Ambivalent aspects of interleukin-6 in cerebral ischemia: inflammatory versus neurotrophic aspects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009 ; 29 : 464-79.
- [24] Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 1690-6.
- [25] Jeon S, Lee WK. Effect of intravitreal triamcinolone in diabetic macular edema unresponsive to intravitreal bevacizumab. *Retina* 2014 ; 34 : 1606-11.
- [26] Schmidt M, Matsumoto Y, Tisdale A, et al. Eleven Biotherapeutics Cambridge, MA. Optimized IL-6 blockade for the treatment of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 55 : 1062.
- [27] Semple BD, Kossmann T, Morganti-Kossmann MC. Role of chemokines in CNS health and pathology : a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010 ; 30 : 459-73.
- [28] Kenne E, Erlandsson A, Lindbom L, et al. Neutrophil depletion reduces edema formation and tissue loss following traumatic brain injury in mice. *J Neuroinflammation* 2012 ; 9 : 17.
- [29] Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke : role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol* 2010 ; 87 : 779-89.
- [30] Martin D, Galisteo R, Gutkind JS. CXCL8/IL8 stimulates vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the autocrine activation of VEGFR2 in endothelial cells by activating NFkappaB through the CBM (Carma3/Bcl10/Malt1) complex. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 6038-42.
- [31] Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, et al. Roles of IL-8 in ocular inflammations : a review. *Ocul Immunol Inflamm* 2011 ; 19 : 401-12.
- [32] Lee TH, Avraham H, Lee SH, Avraham S. Vascular endothelial growth factor modulates neutrophil transendothelial migration via up-regulation of interleukin-8 in human brain microvascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 10445-51.
- [33] Song H, Wang L, Hui Y. Expression of CD18 on the neutrophils of patients with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007 ; 245 : 24-31.
- [34] Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. *FASEB J* 2003 ; 17 : 76-8.
- [35] Hautamaki A, Kivioja J, Vavuli S, et al. Interleukin 8 promoter polymorphism predicts the initial response to bevacizumab treatment for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2013 ; 33 : 1815-27.
- [36] Rodrigues SF, Granger DN. Blood cells and endothelial barrier function. *Tissue Barriers* 2015 ; 3(1-2) : e978720.
- [37] Rutar M, Natoli R, Valter K, Provis JM. Early focal expression of the chemokine Ccl2 by Muller cells during exposure to damage-inducing bright continuous light. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 2379-88.
- [38] Raoul W, Auvynet C, Camelo S, et al. CCL2/CCR2 and CX3CL1/CX3CR1 chemokine axes and their possible involvement in age-related macular degeneration. *J Neuroinflammation* 2010 ; 7 : 87.
- [39] Ranganamy S, McGuire PG, Franco Nitta C, et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina : role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e108508.
- [40] Kunikata H, Shimura M, Nakazawa T, et al. Chemokines in aqueous humor before and after intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with macular oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica* 2010 ; 90 : 162-7.
- [41] Zeng HY, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126 : 227-32.
- [42] Kermorvant-Duchemin E, Pinel AC, Lavalette S, et al. Neonatal hyperglycemia inhibits angiogenesis and induces inflammation and neuronal degeneration in the retina. *PLoS One* 2013 ; 8 : e79545.
- [43] Gaucher D, Chiappore JA, Paques M, et al. Microglial changes occur without neural cell death in diabetic retinopathy. *Vision Res* 2007 ; 47 : 612-23.
- [44] Stamatovic SM, Shakui P, Keep RF, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005 ; 25 : 593-606.

7 – MICROGLIE ET NOTION DE PARA-INFLAMMATION DANS L'ŒDÈME MACULAIRE

M.D. DE SMET, P.-H. GABRIELLE

L'essentiel

- Les cellules microgliales de la rétine sont des cellules appartenant au système immunitaire ayant un rôle d'immunomodulation. En cas de stress rétinien, elles vont s'activer et migrer au niveau de l'interface épithélium pigmentaire de la rétine (EPR)–choroïde par une voie transcellulaire au niveau de l'EPR, afin de réguler la réaction immunitaire et en particulier les manifestations inflammatoires.
- En cas de stress chronique ou d'aggravation, cette voie transcellulaire dysfonctionne et provoque l'accumulation de cellules microgliales dans l'espace sous-rétinien. Cette accumulation de cellules activées contribue à l'entretien et à l'aggravation de l'inflammation par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et cytotoxiques participant à la rupture des BHR (interne/externe) et à la dérégulation du milieu intracellulaire des cellules gliales de Müller dans l'OM.
- De manière générale, la notion de « para-inflammation » est l'ensemble des mécanismes immunologiques d'adaptation à un stress tissulaire modéré dont le but est de maintenir le fonctionnement tissulaire. Si ce stress persiste ou augmente, ceux-ci ne sont plus adéquats et entraînent un dysfonctionnement tissulaire.
- Dans le cadre d'un processus inflammatoire débutant retrouvé dans les pathologies de l'OM, l'activation et la migration trans-épithéliale microgliale de l'EPR font partie de ces mécanismes d'adaptation et leur altération contribue à l'inflammation et à l'apparition ou la persistance de l'OM.

Les neurones, les cellules gliales – englobant astrocytes, cellules gliales de Müller (CGM) et microglie –, ainsi que les vaisseaux sanguins sont organisés en une unité neurovasculaire (fig. 4-23). Cette organisation est caractérisée par un contact physique intime et une intégration fonctionnelle qui facilite l'adaptation aux variations des conditions du milieu soit physiologiques soit pathologiques. Elle coordonne les besoins métaboliques, l'activité synaptique, l'apport en sang ainsi que l'évacuation des déchets cellulaires comme le glutamate, le monoxyde d'azote (*nitric oxide* ou NO), l'adénosine et les métabolites de l'acide arachidonique [1, 2].

L'OM est considéré actuellement comme principalement dû à une altération de la BHR interne et/ou externe, mais des récents travaux, en particulier dans la rétinopathie diabétique, suggèrent qu'une altération de l'unité neurovasculaire serait également en cause [3]. Il a également été établi qu'il existe un déséquilibre des mécanismes de régulation de l'immunité et de l'inflammation qui participerait à la pathogénie de l'œdème maculaire et à la perte de photorécepteurs [4]. La réponse immunitaire est différente selon les conditions physiopathologiques. Ainsi lors de stress modéré, des mécanismes immunologiques vont permettre de maintenir l'équilibre homéostatique et le fonctionnement tissulaire. Mais cet état n'est pas stable et si le stress devient chronique, ces mécanismes peuvent devenir mal adaptés et causer une pathologie. Ces mécanismes immunologiques d'adaptation sont regroupés sous le terme de « para-inflammation » [4].

Dans l'unité neurovasculaire, les cellules microgliales ont un rôle de surveillance des activités cellulaire et synaptique de la rétine et d'évacuation des cellules mortes. Ces cellules jouent également un rôle prépondérant dans l'immunité cellulaire rétinienne, en particulier d'immunomodulation.

Dans ce sous-chapitre, nous allons développer la fonction d'immunomodulation de l'inflammation des cellules microgliales et l'implication de son dysfonctionnement dans l'apparition de l'OM. Nous évoquerons ensuite la cascade de réactions conduisant à l'OM.

Cellules microgliales de la rétine et leur rôle présumé dans la constitution d'un œdème maculaire

Les cellules microgliales sont des cellules résidentes du système immunitaire de la rétine présentes au niveau des couches plexiformes externe et interne. Elles ont un rôle essentiel dans la défense immunitaire de la rétine [5]. Leur profil immunologique d'immunomodulation est surtout dirigé vers l'immunosuppression [6, 7], mais elles peuvent être à l'origine d'une réponse inflammatoire en cas de stress persistant [8]. Avec les macrophages périvasculaires, les cellules microgliales forment les deux types de cellules rétinienne dérivées des monocytes et sont des cellules présentatrices d'antigènes impliquées dans la modulation de la réponse immunitaire [8]. À l'état physiologique ou en cas d'inflammation/traumatisme rétinien, des cellules précurseurs monocytaires dérivées de la moelle osseuse peuvent les renouveler [9, 10].

À l'état de repos, les cellules microgliales sont situées dans la partie interne de la rétine et ont une forme dendritique qui leur permet de sonder en permanence leur environnement grâce à de multiples prolongements cytoplasmiques (fig. 4-24 et 4-25). Elles possèdent une grande plasticité de forme en fonction de leur degré d'activation, ce qui leur permet de répondre rapidement à des situations de stress ou d'altération cellulaire, minimisant ainsi tout déséquilibre immunologique tissulaire [4]. Lorsqu'elles sont activées, elles prennent une forme amiboïde, migrent et s'accumulent dans l'espace sous-rétinien, comme, par exemple,

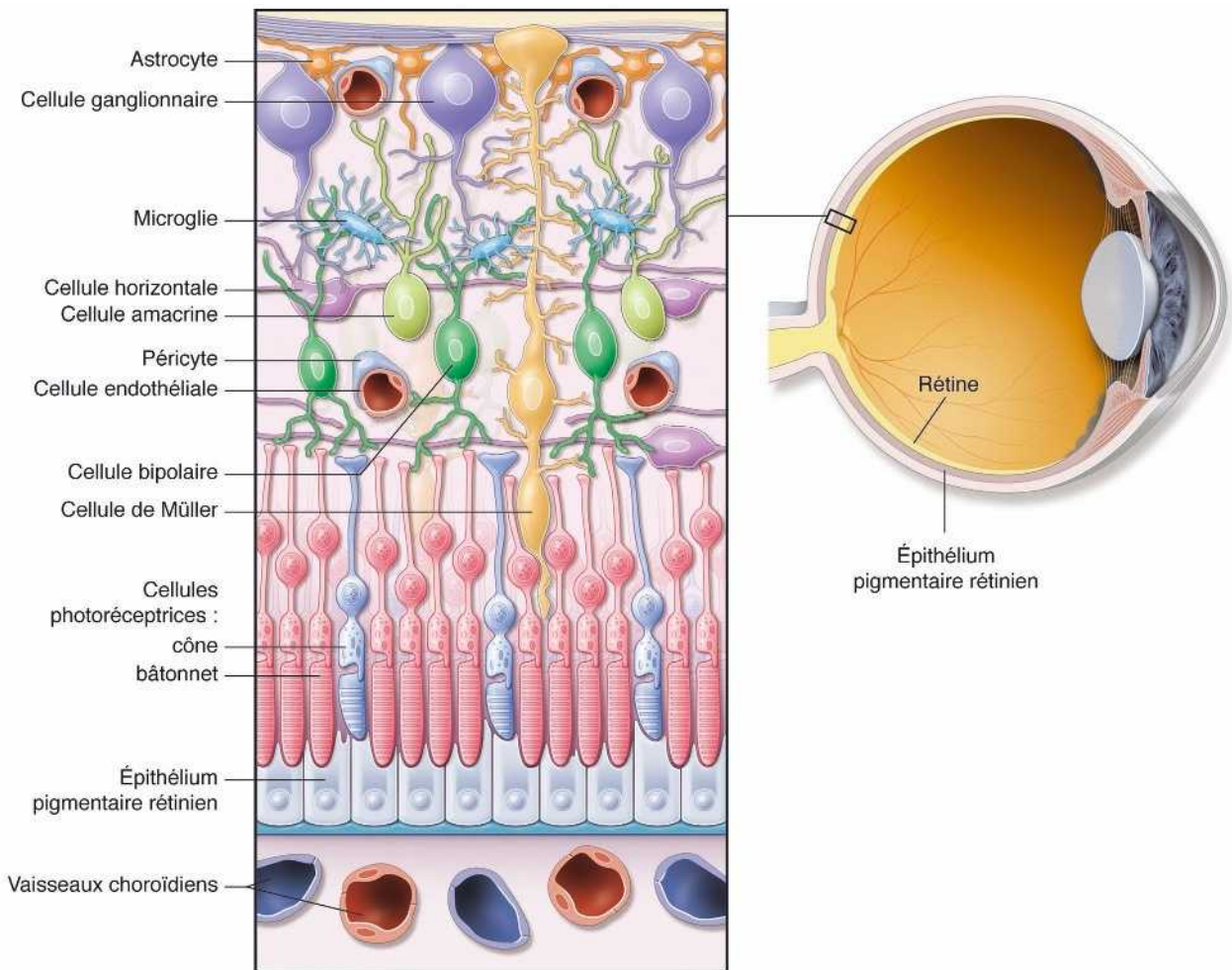
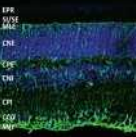


Fig. 4-23 Unité neurovasculaire.

Les neurones, la glie et les cellules vasculaires forment l'unité neurovasculaire de la rétine. Les nombreuses connexions physiologiques et anatomiques entre ces cellules permettent la vision.

dans la rétinopathie diabétique, l'inflammation, les décollements de rétine et la dégénérescence rétinienne liée à l'âge (fig. 4-24 et 4-26) [4, 11–13].

L'espace sous-rétinien est considéré comme un site immunologique privilégié [14] du fait de l'absence de cellule immunitaire et de la sécrétion de facteurs immunosuppresseurs par l'EPR incluant TGF- β , somastatine, thrombospondine et PEDF [15]. La persistance de cellules microgliales activées dans l'espace sous-rétinien, qui produisent des substances cytotoxiques et des cytokines, va donc altérer ce site immunologique privilégié.

Récemment, une voie transcellulaire de migration de la microglie/macrophages périvasculaires au travers de pores au niveau de l'épithélium pigmentaire a été mise en évidence par Omri et al. [16]. Ces pores permettent de faciliter, à l'état physiologique ou en cas de stress minime, le trafic de ces cellules entre la rétine et les circulations choroïdienne et systémique. Une fois passée la BHR, ni le parcours ni le rôle des cellules microgliales n'est établi de façon certaine.

Un plexus important de cellules inflammatoires et régulatrices est présent aux abords de l'EPR. Une modulation locale est donc probable, bien que dans le cas des macrophages tissulaires, la présentation d'antigènes se fasse dans les ganglions lymphatiques sous-mandibulaires ou la rate [8, 17].

Omri et al. ont également démontré que cette voie était altérée dans la rétinopathie diabétique avec la disparition de ces pores

dans un modèle murin diabétique. Ainsi au stade débutant de la rétinopathie diabétique, lorsque la BHR externe est toujours intacte, la densité de ces pores augmente à la surface de l'EPR afin de réguler le processus inflammatoire par le biais de la migration de cellules microgliales et des macrophages au niveau de l'interface EPR-choroïde. À la surface de ces pores, les protéines ICAM-1 [18, 19] et *caveolin-1* (CAV-1) [20], molécules impliquées dans la leukostase des cellules inflammatoires, ont été mises en évidence. La PKC- ζ qui est impliquée dans la rupture de la BHR dans l'œdème maculaire du diabète [21–23] est présente également confirmant ainsi le rôle de cette voie dans la migration des cellules inflammatoires et la genèse de l'œdème maculaire. Après 12 mois d'hyperglycémie dans ce modèle de rétinopathie diabétique, le nombre de pores transcellulaires de l'EPR et l'expression des protéines ICAM-1 et CAV-1 diminue significativement avec une accumulation de cellules microgliales/macrophages activées dans l'espace sous-rétinien.

Un tel mécanisme n'a pas été démontré dans d'autres pathologies oculaires que la rétinopathie diabétique, mais représente un mode important de migration de cellules immunitaires à travers l'endothélium vasculaire et est donc probablement ubiquitaire [24].

Que le stimulus immunologique soit systémique ou d'origine locale, les cellules microgliales une fois activées se multiplient, sont présentes en grand nombre particulièrement près des vais-

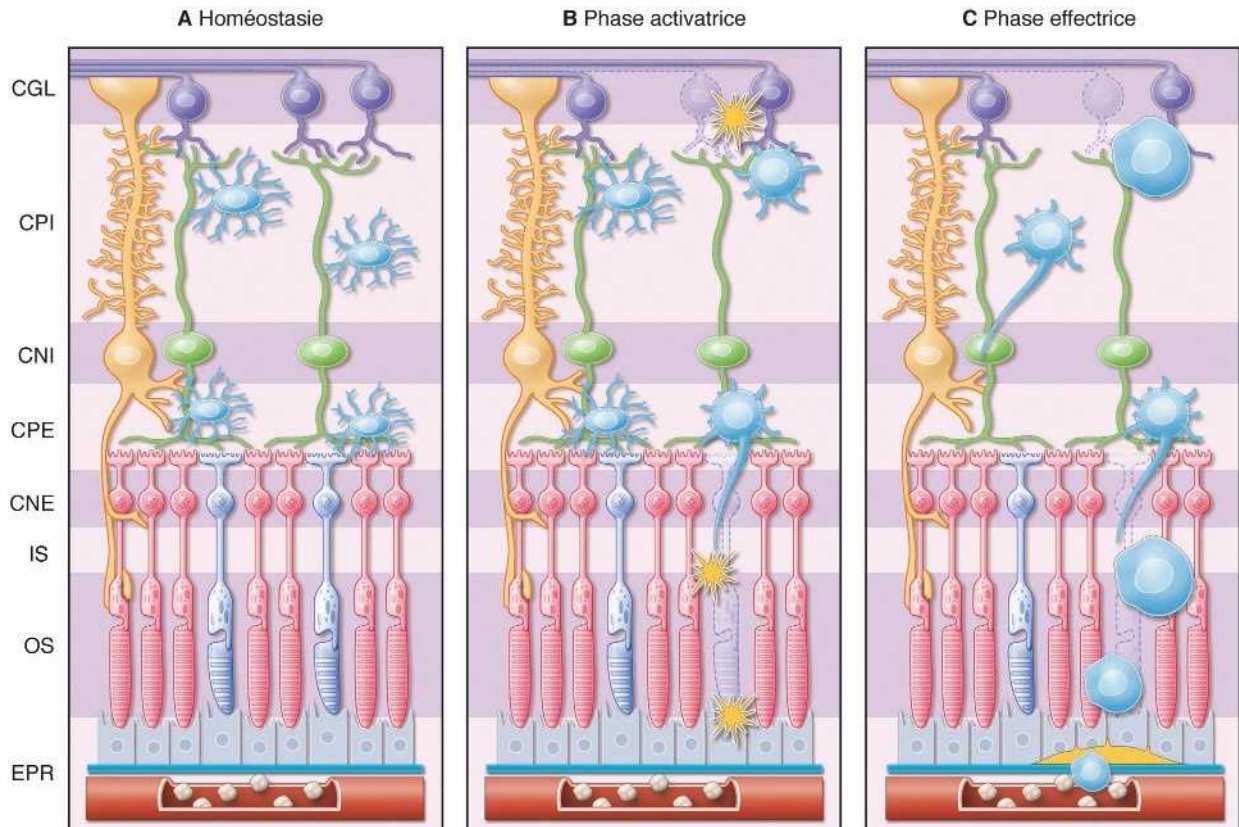


Fig. 4-24 Schéma représentatif des trois différentes phases de l'activation microgliale au niveau de la rétine.

a. À l'état physiologique, les cellules microgliales sont présentes au niveau des couches plexiformes de la rétine et ont une forme dendritique qui leur permet de sonder en permanence leur environnement grâce à de multiples prolongements cytoplasmiques. b. Différentes lésions rétiniennes amènent à une dysfonction cellulaire ou une dégénérescence des cellules de l'EPR ou des photorécepteurs ou des cellules ganglionnaires rétiniennes qui vont rapidement alerter les cellules microgliales. c. La microglie rétinienne et/ou des précurseurs dérivés de la moelle osseuse vont migrer vers le site de la lésion où ils vont prendre une forme de phagocyte amoiboïde. Ces cellules effectrices peuvent être protectrices ou nocives selon leur phénotype immunologique et les cytokines produites localement. GCL : couche des cellules ganglionnaires ; CNE : couche nucléaire externe ; CNI : couche nucléaire interne ; CPE : couche plexiforme externe ; CPI : couche plexiforme interne ; EPR : épithélium pigmentaire rétinien ; IS : *inner segment*/segment interne ; OS : *outer segment*/segment externe.

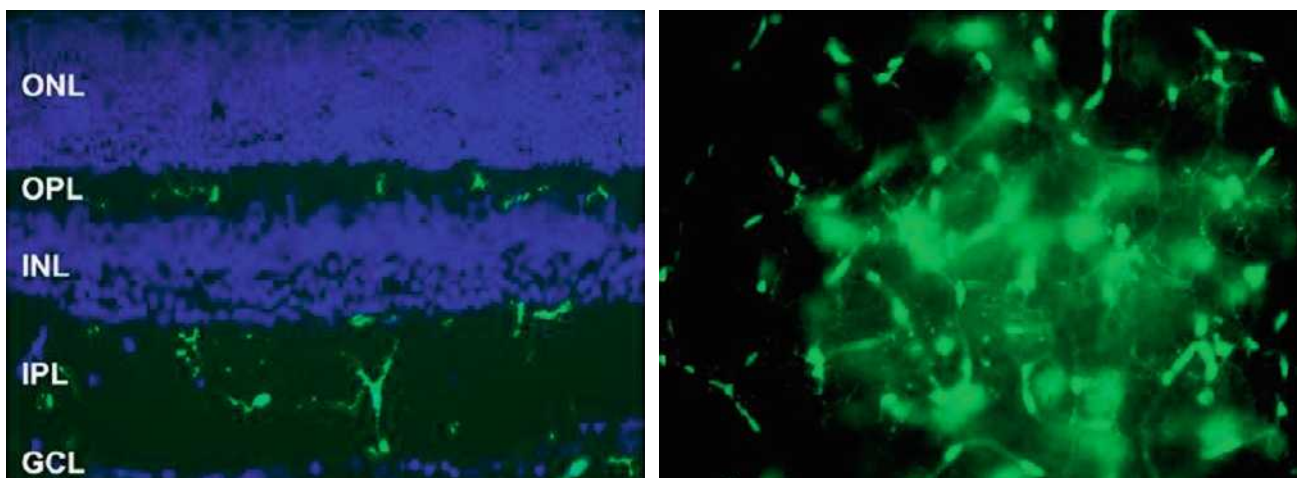


Fig. 4-25 Coupe rétinienne de souris MacGreen au microscope à fluorescence après immunomarquage EGFP+ des cellules microgliales au stade inactivé. a | b

Vues en coupe (a) et de face (b) d'une rétine à plat au microscope à fluorescence, montrant que la microglie est exclusivement localisée au niveau des couches plexiformes. La microglie ramifiée s'étend par des prolongements cytoplasmiques arborescents. GCL : couche des cellules ganglionnaires ; INL : couche nucléaire interne ; IPL : couche plexiforme interne ; ONL : couche nucléaire externe ; OPL : couche plexiforme externe ; RPE : épithélium pigmentaire rétinien. (Source : Karlstetter M, et al. [5]. Reproduction autorisée.)

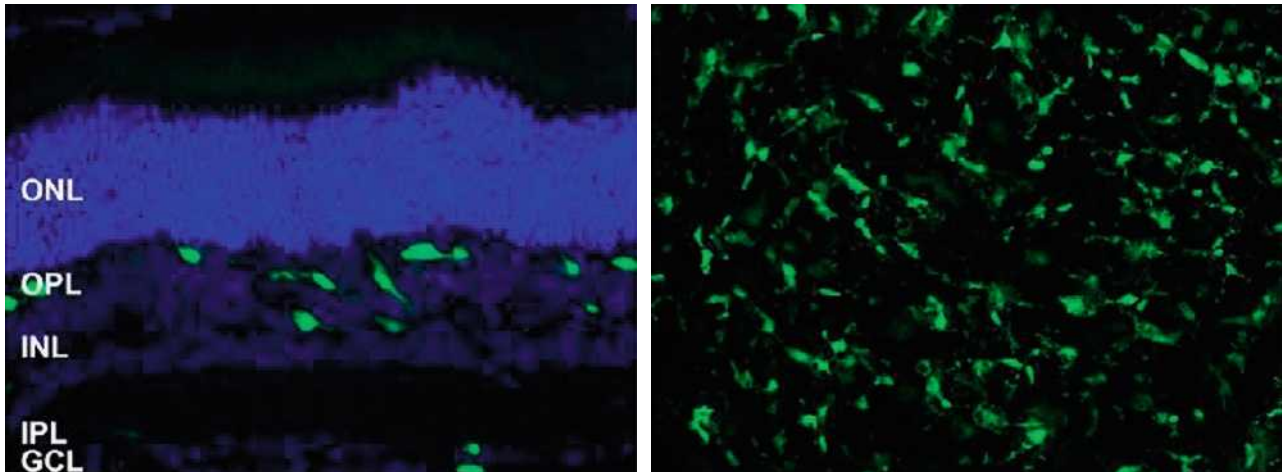


Fig. 4-26 Coupe rétinienne de souris MacGreen Rs1h-1Y présentant un modèle de dégénérescence rétinienne des photorécepteurs au microscope à fluorescence après immunomarquage EGFP+ des cellules microgliales au stade activé.

Vues en coupe (a) et de face (b) d'une rétine à plat au microscope à fluorescence. Elles montrent que la microglie activée a migré des couches plexiformes vers la couche nucléaire interne et présente une forme amiboïde. À noter l'augmentation de la densité microgliale sur la coupe de face. GCL : couche des cellules ganglionnaires ; INL : couche nucléaire interne ; IPL : couche plexiforme interne ; ONL : couche nucléaire externe ; OPL : couche plexiforme externe ; RPE : épithélium pigmentaire rétinien.

(Source : Karlstetter M, et al. [5]. Reproduction autorisée.)

seaux et expriment des marqueurs de surface typiques de cellules présentatrices pro-inflammatoires. L'expression des chimiokines CCL2, CX3C *chemokine receptor 1* (CX3CR1) augmente sous l'influence de divers stress rétinien (diabète, inflammation) [25–27]. Elles participent au recrutement de monocytes et de macrophages vers la rétine et à la sécrétion de cytokines [9, 28] telles IL-8, IL-1 activant l'inflammation, entraînant la rupture des BHR interne et externe et la dérégulation du milieu intracellulaire des CGM [29, 30–32].

On peut donc supposer que la microglie rétinienne a probablement un rôle d'immunomodulation et de tolérance au stress chronique induit par différentes pathologies rétinien (comme la rétinopathie diabétique, l'OVCR, l'inflammation, l'uvéite : au début, il s'agit d'une régulation de la réponse inflammatoire par un échange avec d'autres cellules immunitaires par le biais de l'interface EPR–choroïde et la voie transcellulaire de l'EPR ; lorsque ces mécanismes d'immunomodulation sont dépassés, la voie transcellulaire de l'EP dysfonctionne, les cellules microgliales activées s'accumulent dans l'espace sous-rétinien activant et entretenant les mécanismes inflammatoires impliqués dans l'œdème maculaire [32].

Para-inflammation dans l'œdème maculaire

La para-inflammation est une réponse tissulaire d'adaptation à un stress ou une dysfonction tissulaire se caractérisant par un état inflammatoire minime à modéré [33]. Son rôle physiologique est de restaurer la fonction et l'homéostasie tissulaires. Si ce stress devient chronique ou s'aggrave, les mécanismes d'adaptation sont dépassés et vont contribuer à l'initiation et à la progression de diverses pathologies humaines.

Au niveau ophtalmologique, la théorie de la para-inflammation a surtout été développée dans la vasculopathie diabétique, le glau-

come et la dégénérescence rétinienne liée à l'âge [4, 34]. Dans la para-inflammation de la vasculopathie diabétique, les mécanismes sont similaires à ceux observés dans d'autres pathologies à l'origine d'œdème maculaire, mais la part inflammatoire et/ou ischémique varie selon les causes [35].

La pathophysiologie de la rétinopathie diabétique induite par l'hyperglycémie est liée à quatre voies majeures biochimiques : la voie des polyols, la voie des produits de glycation avancée, la voie de la protéine kinase C et la voie des hexosamines [36]. Toutes ces voies vont entraîner progressivement un stress chronique induisant une dysfonction rétinienne régulée et rééquilibrée par des mécanismes immunologiques, avec en particulier des liens avec les cellules de la microglie et les macrophages périvasculaires en coopération avec l'EPR.

Lorsque ces mécanismes de régulation sont dépassés, le stress oxydatif et l'inflammation entraînent la leukostase des macrophages et des cellules inflammatoires par ICAM-1 et CCL2 [27], une augmentation de la sécrétion de facteurs de croissance, de cytotoxiques et de cytokines (VEGF, angiotensine II, TNF, IL [37]) et des métalloprotéases de la matrice ; ils contribuent à la rupture de la BHR et au dysfonctionnement des photorécepteurs. Les CGM activées deviennent pro-inflammatoires et altèrent les flux ioniques et aqueux intracellulaires du fait d'un dysfonctionnement des canaux transmembranaires aqueux AQP4 et potassiques Kir4.1. L'élimination de fluide et de potassium dans la circulation générale diminue, aboutissant alors à une ballonnisation des CGM (part intracellulaire de l'œdème maculaire) [38–40].

L'EPR est également altéré dans ses fonctions physiologiques et devient lui aussi pro-inflammatoire : on assiste à une diminution de la migration des cellules microgliales activées par la voie transcellulaire de l'EPR, qui s'accumulent dans l'espace sous-rétinien et entretiennent l'inflammation [16]. La rupture de la BHR externe dépasse les capacités de compensation des pompes épithéliales de l'EPR et aggrave ainsi l'accumulation d'eau dans la rétine avec l'apparition d'un décollement séreux fréquemment observé [41, 42].

Conclusion

L'activation microgliale et ses échanges avec les cellules immunitaires de l'interface EPR-choroïde fait partie des mécanismes immunitaires probables d'adaptation de la para-inflammation à un stress modéré de diverses pathologies rétinienne, ceci afin que le tissu rétinien continue à fonctionner normalement.

Lorsque ces mécanismes sont dépassés, l'accumulation des cellules microgliales activées dans l'espace sous-rétinien devient inadaptée et contribue à l'entretien et l'aggravation de l'œdème maculaire par l'inflammation.

Le concept de « para-inflammation » dans le vieillissement normal et les maladies chroniques a récemment émergé et la compréhension des différentes voies para-inflammatoires est encore limitée. Les futures études portant sur les différents mécanismes médiateurs et effecteurs dans la pathogénie de la para-inflammation pourraient fournir des informations cruciales pour le développement de traitements spécifiques efficaces en particulier dans l'œdème maculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Stem MS, Gardner TW. Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy : molecular mechanisms and therapeutic implications. *Curr Med Chem* 2013 ; 20 : 3241-50.
- [2] Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2012 Sep ; 31 : 377-406.
- [3] Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1227-39.
- [4] Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res*. 2009 ; 28 : 348-68.
- [5] Karlstetter M, Ebert S, Langmann T. Microglia in the healthy and degenerating retina : Insights from novel mouse models. *Immunobiology* 2010 ; 215 : 685-91.
- [6] Broderick C, Duncan L, Taylor N, et al. IFN-gamma and LPS mediated IL-10 dependent suppression of retinal microglial activation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 2613-22.
- [7] Robertson MJ, Erwig LP, Liversidge J, et al. Retinal microenvironment controls resident and infiltrating macrophage function during uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 ; 43 : 2250-7.
- [8] Forrester JV, Xu H, Kuffová L, et al. Dendritic cell physiology and function in the eye. *Immunol Rev* 2010 ; 234 : 282-304.
- [9] Xu H, Chen M, Mayer EJ, et al. Turnover of resident retinal microglia in the normal adult mouse. *Glia*. 2007 Aug 15;55(11):1189-98. PubMed PMID: 17600341
- [10] Mei C, Jiawu Z, Heping X, et al. Para-inflammation-mediated retinal recruitment of Bone Marrow derived myeloid cells following whole-body irradiation is CCL2 dependent. *Glia* 2012 ; 60 : 833-42.
- [11] Hollborn M, Francke M, Iandiev I, et al. Early activation of inflammation- and immune response-related genes after experimental detachment of the porcine retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 1262-73.
- [12] Combadiere C, Feumi C, et al. CX3CR1-dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of related macular degeneration. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 2920-8.
- [13] Buschini E, Piras A, et al. Age related macular degeneration and drusen : Neuroinflammation in the retina. *Prog Neurobiol* 2011 ; 95 : 14-25.
- [14] Jiang LQ, Jorquera M, Streilein JW, et al. Subretinal space and vitreous cavity as immunologically privileged sites for retinal allografts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993 ; 34 : 3347-54.
- [15] Zamiri P, Sugita S, Streilein JW, et al. Immunosuppressive properties of the pigmented epithelial cells and the subretinal space. *Chem Immunol Allergy* 2007 ; 92 : 86-93.
- [16] Omri S, Behar-Cohen F, De Kozak Y, et al. Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy. Role of PKC in the goto kakizaki rat model. *Am J Pathol* 2011 ; 179 : 942-53.
- [17] Brendecke SM, Prinz M. Do not judge a cell by its cover-diversity of CNS resident, adjoining and infiltrating myeloid cells in inflammation. *Semin Immunopathol* 2015 ; 37 : 591-605.
- [18] McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, et al. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol* 1995 ; 147 : 642-53.
- [19] Yang L, Froio RM, Sciuto TE, et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood* 2005 ; 106 : 584-92.
- [20] Millan J, Hewlett L, Glyn M, et al. Lymphocyte transcellular migration occurs through recruitment of endothelial ICAM-1 to Caveola and F-actin-rich domains. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 113-23.
- [21] Wellner M, Maasch C, Kupprion C, et al. The proliferative effect of vascular endothelial growth factor requires protein kinase C-alpha and protein kinase C-zeta. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 1999 ; 19 : 178-85.
- [22] Titchnell PM, Lin CM, Keil JM, et al. Novel atypical PKC inhibitors prevent vascular endothelial growth factor-induced blood-retinal barrier dysfunction. *Biochem J* 2012 ; 446 : 455-67.
- [23] Kozak Y, Omri B, Smith JR, et al. Protein kinase C zeta (PKC-zeta) regulates ocular inflammation and apoptosis in endotoxin-induced uveitis (EIU) : signaling molecules involved in EIU resolution by PKC-zeta inhibitor and IL 13. *Am J pathol* 2007 ; 170 : 1241-57.
- [24] Dejana E. The transcellular railway: insights into leukocyte diapedesis. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 105-7.
- [25] Zeng HY, Green WR, Tso MOM. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology* 2008 ; 126 : 227-32.
- [26] Rangasamy S, McGuire PG, Franco NC, et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina : role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e108508.
- [27] Zhang W, Rojas M, Lilly B, et al. NAD(P)H oxidase-dependent regulation of CCL2 production during retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 ; 50 : 3033-40.
- [28] Krady JK, Basu A, Allen CM, et al. Minocycline reduces proinflammatory cytokine expression, microglial activation, and caspase-3 activation in a rodent model of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2005 ; 54 : 1559-65.
- [29] Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol Rev* 2011 ; 91 : 461-553.
- [30] Abcouwer SF. Angiogenic factors and cytokines in diabetic retinopathy. *J Clin Cell Immunol* 2013 ; Suppl 1(11).
- [31] Saijo K, Glass CK. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2011 ; 11 : 775-87.
- [32] Zeng HY, Green WR, Tso MO, et al. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch ophthalmol* 2008 ; 126 : 227-32.
- [33] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008 ; 454(7203) : 428-35.
- [34] Chen M, Forrester JV, Xu H, et al. Dysregulation in retinal para-inflammation and age-related retinal degeneration in CCL2 or CCR2 Deficient Mice. *PLoS ONE* 2011 ; 6 : e22818.
- [35] Lee WJ, Kang MH, Seong M, Cho HY. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2012 ; 96 : 1426-30.
- [36] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications : a unifying mechanism. *Diabetes* 2005 ; 54 : 1615-25.
- [37] Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema : pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1375-94.
- [38] Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Muller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res* 2006 ; 25 : 397-424.
- [39] Reichenbach A, Bringmann A. Immunomodulatory role of Müller cells. Müller cells in the healthy and diseased retina. Heidelberg : Springer ; 2010, p. 249-51.
- [40] Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, et al. Muller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007 ; 245 : 627-36.
- [41] Peng S, Gan G, Rao VS, et al. Effects of proinflammatory cytokines on the claudin-19 rich tight junctions of human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 5016-28.
- [42] Abe T, Sugano E, Saigo Y, Tamai M. Interleukin-1 beta and barrier function of retinal pigment epithelial cells (ARPE-19) : aberrant expression of junctional complex molecules. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ; 44 : 4097-104.

8 – RÔLE DU VITRÉ DANS L'ŒDÈME MACULAIRE

D. GAUCHER

L'essentiel

- ▶ La liquéfaction du vitré est un processus physiologique favorisé par l'âge, dont la conséquence est le décollement progressif du cortex vitréen postérieur.
- ▶ Certaines conditions pathologiques comme le diabète ou l'inflammation chronique sont à l'origine d'une liquéfaction précoce du vitré, associée à des adhérences vitréorétiniennes renforcées, conduisant fréquemment à un vitréoschisis, sans décollement de la hyaloïde postérieure.
- ▶ Ce décollement postérieur du vitré pathologique est à l'origine de tractions chroniques pouvant induire ou entretenir un OM.
- ▶ Le cortex vitréen postérieur constitue un réservoir de cytokines, notamment des cytokines pro-inflammatoires au contact de la rétine, favorisant l'OM.

Les modifications du vitré sont associées à nombreuses pathologies maculaires. Cette relation entre vitré et rétine maculaire a été remarquée dès les années 1960. Les travaux de Charles Schepens puis de Jerry Sebag ont probablement été à la base de la compréhension de cette relation, en étudiant les structures histologiques du vitré. Depuis les années 1990 et surtout 2000, la tomographie à cohérence optique (OCT) a véritablement révolutionné l'analyse de l'interface vitréomaculaire et a permis d'expliquer et de découvrir de nombreuses pathologies liées à cette interface. Malgré ces progrès, les phénomènes d'adhésion, de contraction et de séparation du vitré restent assez mal connus. Il n'en reste pas moins que ces derniers jouent un rôle dans la survenue ou l'entretien de certains OM.

I Anatomie du vitré

■ COMPOSITION

Le vitré est une substance gélatineuse qui contient 98 % d'eau, quelques cellules phagocytaires et des hyalocytes qui entretiennent un réseau de glycosaminoglycans (GAG) de type acide hyaluronique, héparane sulfate ou chondroïtine sulfate, en relation avec une structure de fibrilles de collagène de type II.

Les GAG sont des éléments fondamentaux de la matrice extracellulaire et du vitré. Ce sont de longues chaînes composées d'une répétition d'unités dissaccharidiques (fig. 4-27). Les GAG forment un maillage d'éléments hydratés, contenant beaucoup d'eau. Cette caractéristique explique la consistance gélatineuse du vitré, sa résistance à la compression et sa capacité à maintenir une pression oculaire. La viscosité du vitré est 4 fois supérieure à celle de l'eau mais son indice de réfraction de 1,336 est très similaire. Enfin, à l'exception de l'acide hyaluronique, les GAG se lient de façon non covalente à des protéines et forment des « protéoglycans ». Ces protéoglycans permettent la liaison du vitré avec les cellules de Müller par le biais de protéines membranaires et des fibres de collagène de la matrice extracellulaire (fig. 4-27).

Les fibrilles de collagène sont des structures protéiques hélicoïdales résistantes aux forces de tension. Elles sont « empilées » et condensées en regard de la rétine et sont adhérentes à la limitante interne de la rétine que constitue la membrane basale des cellules de Müller. Elles peuvent avoir des liaisons cellulaires par l'inter-

médiaire direct de la molécule d'adhérence « intégrine » ou par le biais de protéines d'adhésion comme la laminine, la fibronectine ou, comme dit précédemment, par le biais des GAG (fig. 4-27).

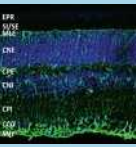
■ MEMBRANE LIMITANTE INTERNE ET ADHÉSION VITRÉORÉTINIENNE

La limitante interne est épaissie au niveau du clivus (autour de la fovéola) et s'amincit vers la base du vitré en avant et vers la fovéola en arrière. Elle est plus fermement adhérente aux cellules de Müller grâce à des plaques d'attachement ou hémidesmosomes, constitués d'intégrines liant le cytosquelette des cellules de Müller à la matrice extracellulaire de la limitante interne en moyenne et extrême périphérie rétinienne.

La limitante interne est, comme le vitré, constituée de glycoprotéines et de fibrilles de collagènes de plusieurs types (IV, VI et XVIII). Le collagène de type XVIII se lie par des liaisons non covalentes aux protéines de la matrice extracellulaire. L'opticine est l'une d'entre elles. Elle se lie à plusieurs protéoglycans dont la chondroïtine sulfate présente dans le cortex vitréen, elle-même liée aux fibrilles de collagène du vitré. Opticine et chondroïtine sulfate semblent être deux protéines importantes dans l'adhésion vitréorétinienne.

■ DÉCOLLEMENT ET CONTRACTION DU VITRÉ

L'adhérence du vitré à la rétine varie d'un point de vue anatomique. L'adhérence est plus forte dans les zones où la limitante interne est la plus fine : base du vitré, papille, fovéola et en regard des vaisseaux rétinien. Elle varie aussi en fonction de l'âge, puisque l'adhérence diminue avec le temps en raison des modifications des caractéristiques physiques du vitré avec l'âge. Au cours du vieillissement, le stress oxydatif modifie la structure de l'acide hyaluronique. Le collagène pourrait être aussi atteint par le biais d'une lyse enzymatique engendrée par les métalloprotéinases. On note une liquéfaction progressive du vitré [1], probablement due à une dissociation des fibres de collagène et de l'acide hyaluronique. Cette dissociation est caractéristique en avant de la fovéa. Kishi et al. ont décrit, depuis longtemps déjà, la présence d'une cavité dans le cortex vitréen en avant de la rétine maculaire appelée « poche prémaculaire ». Elle pourrait causer une adhérence



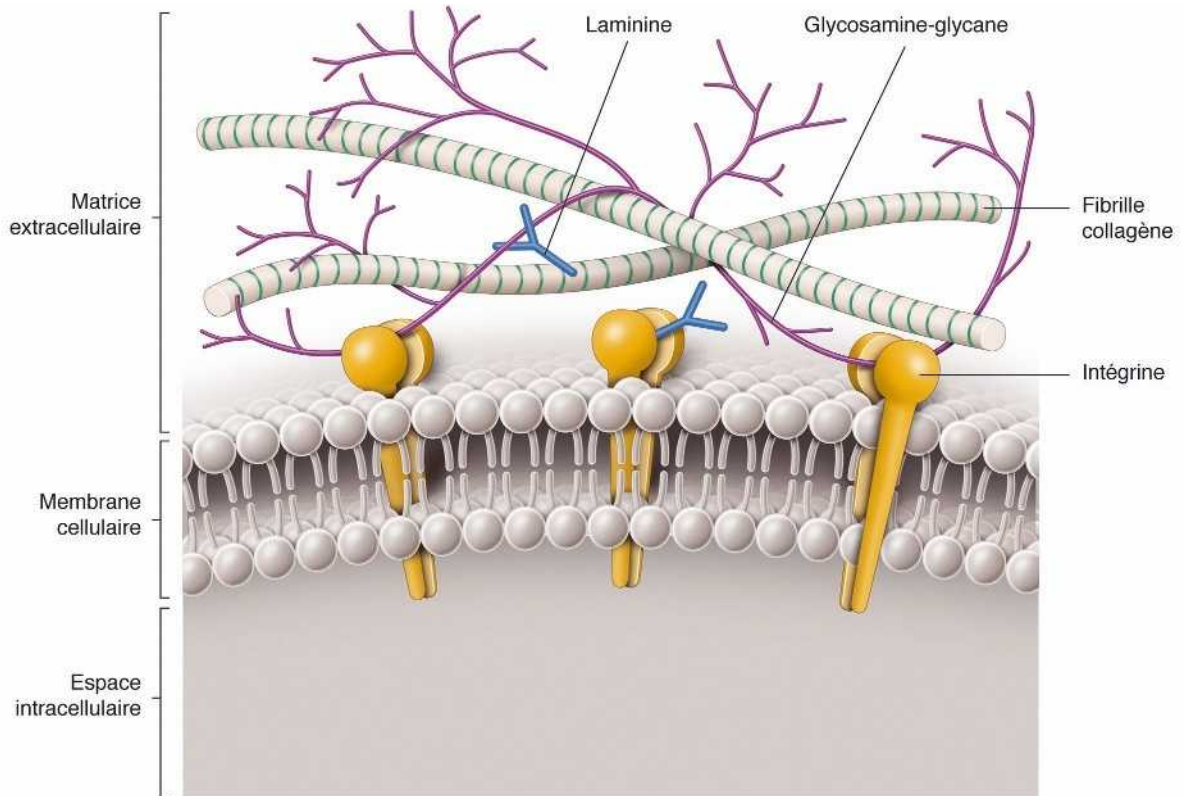


Fig. 4-27 Schéma représentant l'interface vitréorétinienne.

Les protéines membranaires de type « intégrine » se lient au collagène de la limitante interne et du vitré directement ou par l'intermédiaire de protéines d'adhésion comme la laminine, ou encore grâce aux glycosaminoglycane (acide hyaluronique notamment) qui se lient aussi bien à l'intégrine qu'aux fibrilles de collagène.

particulière du cortex vitréen à la rétine en arrière de la poche et se voit fréquemment dans les trous maculaires (fig. 4-28) [2].

Une des conséquences de la liquéfaction du vitré est le décollement progressif du cortex vitréen postérieur de la limitante interne. Une étude post mortem a montré que plus le vitré était liquéfié, plus il était décollé totalement du pôle postérieur [3]. Grâce à l'OCT-3, Uchino et al. [4] ont démontré l'évolution progressive du décollement postérieur du vitré (DPV) comme cela a été confirmé en *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT) récemment [5] : le décollement du cortex postérieur débute souvent en périfovolaire en nasal puis en temporal de la fovéola. Il est probable que des poches de liquéfaction provoquent des ruptures localisées du cortex et permettent au fluide de passer dans l'espace prérétinien, entraînant par le biais de protéases une lyse des complexes de protéoglycane et des fibres de collagène. La progression du fluide provoquerait l'extension du DPV

selon une chronologie et une topologie typiques (fig. 4-29) [4, 5]. En effet, le décollement de la hyaloïde postérieure est d'abord paramaculaire (fig. 4-29a), puis la hyaloïde se décolle en progressant vers la fovéola au stade du DPV parafovolaire (fig. 4-29b). Le DPV s'étend encore vers le centre fovolaire, laissant une attache centrofovolaire (fig. 4-29c). Le DPV s'étend ensuite vers la périphérie supérieure et temporale et enfin vers la périphérie nasale et inférieure. L'attache fovolaire lâche au stade de DPV avec attache papillaire (fig. 4-29d). Le DPV est considéré comme complet lorsque l'attache papillaire cède. Le processus de DPV s'étale sur plusieurs mois ou années. Classiquement, le DPV survient après 50–60 ans, 65 % des patients au-delà de 65 ans auraient un DPV. Si l'on s'intéresse aux stades du DPV, on remarque que le décollement parafovolaire débute dans 30 % des cas dès 30–40 ans, mais entre 60 et 70 ans, seuls 70 % des patients ont un DPV complet [5].

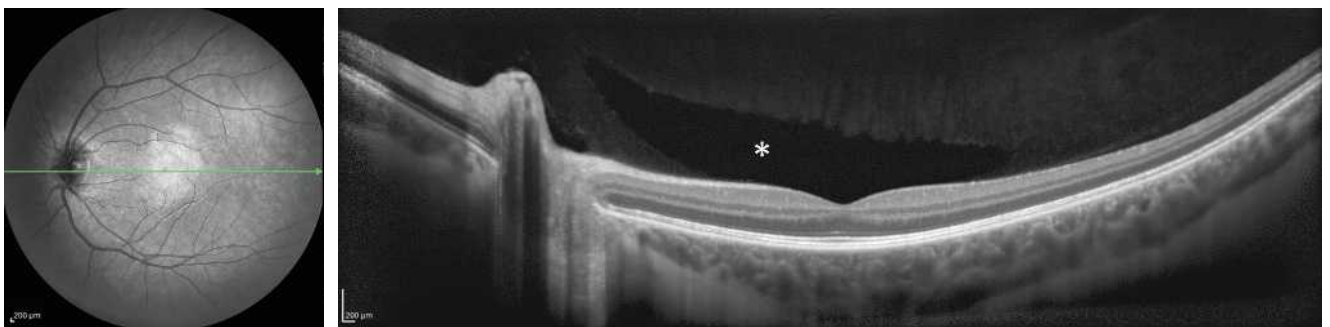


Fig. 4-28 Poche prémaculaire vue en OCT 55° (Spectralis®, Heidelberg, Allemagne).

Le vitré liquéfié de la poche prémaculaire est très visible (*) chez cette jeune patiente de 30 ans. Cet espace est hyporéfléctif en comparaison avec le vitré fibrillaire non liquéfié environnant.

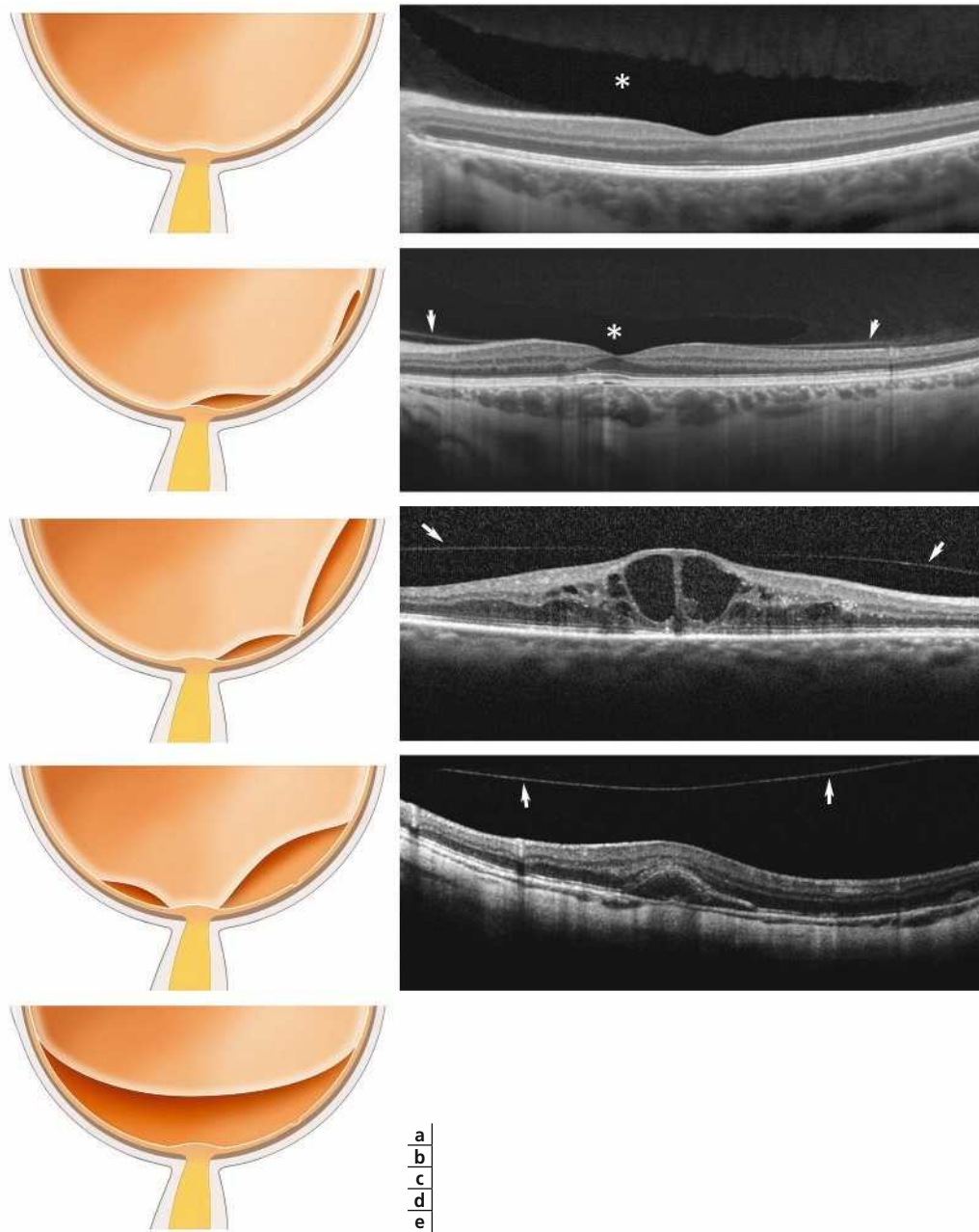


Fig. 4-29 Schéma représentant les différents stades de DPV et exemples OCT correspondant en situation clinique.

a. Absence de DPV, la hyaloïde postérieure du vitré est partout adhérente à la rétine. Sur l'exemple OCT, la poche prémaculaire (*) ne correspond pas à un DPV, car on ne visualise pas la hyaloïde hyper-réfléctive. b. DPV paramaculaire, la hyaloïde se décolle peu de la rétine de part et d'autre du centre fovéolaire (flèches) mais l'attache centrale reste large en regard d'une bourse prémaculaire (*). c. DPV périfovéolaire, l'attache centrofovéolaire est limitée à la fovéola comme dans l'exemple, ou le DPV est associé à un œdème maculaire diabétique. d. DPV avec attache papillaire, la hyaloïde est détachée de tout le pôle postérieur à l'exception du nerf optique. Elle est visible en OCT en avant de la rétine, dans un cas de rupture de la membrane de Bruch avec hémorragie maculaire. e. DPV complet, l'adhérence de la hyaloïde est uniquement antérieure au niveau de la base du vitré, la hyaloïde n'est plus visible en OCT.

Vitré, décollement postérieur du vitré anormal et œdème maculaire

À part l'âge, certaines conditions modifient l'apparition du DPV, notamment le diabète, la myopie forte et les maladies oculaires

inflammatoires ou encore les maladies du tissu conjonctif (Marfan, Elher-Danlos, etc.). Dans ces conditions, la structure du vitré est probablement modifiée, la liquéfaction du vitré survient plus tôt mais l'adhérence vitréorétinienne y est plus forte, ce qui conduit fréquemment à un vitréoschisis, c'est-à-dire des lacunes de liquéfaction intravitréenne sans décollement de la hyaloïde postérieure.

La traction du vitré ou de membranes prémaculaires sur la rétine est responsable d'épaississement rétinien dans plusieurs pathologies. Dès 1966, Jaffé et al. [6, 7] ont noté que des tractions antéropostérieures dues à un décollement partiel du vitré pouvaient être associées à une baisse de vision. En 1984, Schepens et Sebag

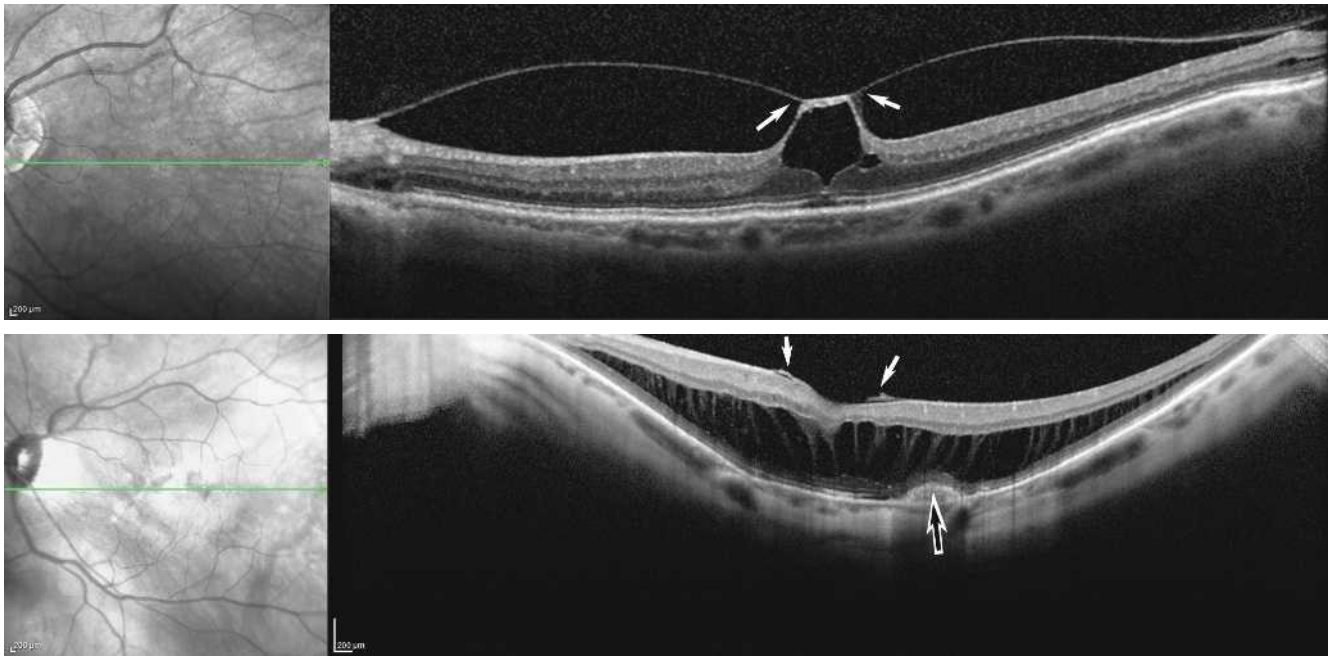


Fig. 4-30 Exemples d'épaississement maculaire dû majoritairement à la traction du vitré.

a. Syndrome de traction vitréorétinienne, l'attache fovéolaire du vitré ne cède pas (flèches) et entraîne un déplacement antérieur de la fovéola et la formation d'un kyste fovéolaire. b. Fovéoschisis du myope fort, l'attache vitréenne est complète ; on devine la hyaloïde épaissie au bord de la fovéola (flèches). On note également un probable néovaisseau choroïdien myopique (flèche creuse). Dans ces deux types d'œdèmes maculaires, la suppression de l'adhérence vitréorétinienne par voie de vitrectomie suffit souvent à restaurer en partie l'anatomie et la fonction rétiniennes.

ont montré que le vitré était adhérent aux cellules de Müller via la limitante interne et ont suspecté le rôle de cette adhérence dans la pathogénie de l'OM. La traction rétinienne chronique est associée dans 60 à 85 % des cas à des kystes ou à des décollements séreux rétiniens, témoignant d'une rupture de la BHR interne. Inversement, les OM chroniques induisent la formation de membranes prémaculaires ayant un rôle de traction sur la rétine [8]. Quelques études anciennes ont montré un lien entre le décollement partiel du vitré et l'œdème maculaire dans l'occlusion veineuse [9, 10]. Ce rôle aggravant du vitré est également décrit dans les œdèmes de la DMLA exsudative [11, 12] et dans le diabète [13]. De Smet a montré dans une méta-analyse récente que le risque d'avoir un œdème maculaire (toutes pathologies confondues : rétinopathie diabétique, occlusion veineuse, etc.) était diminué en cas de DPV, et que le risque de persistance de l'OM était associé à l'absence de DPV complet [14]. Ces observations montrent que l'adhérence du vitré prolongée sur le centre fovéolaire peut donc aggraver un OM. Par ailleurs, elle représente dans certaines pathologies comme le rétinioschisis du myope fort ou le syndrome de traction maculaire, la cause principale de l'OM (fig. 4-30).

D'autres rôles aggravants ont été attribués au vitré dans la physiopathologie de l'OM : d'une part, un rôle de réservoir de cytokines et notamment des cytokines pro-inflammatoires dont le VEGF, qui resteraient ainsi au contact de la rétine et d'autre part, un rôle de barrière à l'oxygénation. Ces deux facteurs, encore discutés, favoriseraient la survenue ou l'aggravation de la rupture de la BHR qui alimente l'OM [15].

Conclusion

Le vitré est un tissu qui évolue dans le temps. Les modifications structurelles du vitré influencent l'adhésion entre ce dernier et la rétine. Le DPV est un phénomène naturel progressif lié à ces modifi-

cations. La classification récente définissant les différentes étapes du DPV et son éventuelle évolution pathologique a le mérite de définir plus clairement la terminologie des différentes situations. Dans certaines conditions, l'absence de DPV ou le DPV partiel semblent favoriser la survenue et l'entretien de l'OM. Le vitré est à ce titre une cible thérapeutique importante dans le traitement de certains OM.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987 ; 25 : 89-93.
- [2] Kishi S, Hagimura N, Shimizu K. The role of the premacular liquefied pocket and premacular vitreous cortex in idiopathic macular hole development. *Am J Ophthalmol* 1996 ; 122 : 622-8.
- [3] Larsson L, Osterlin S. Posterior vitreous detachment. A combined clinical and physicochemical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985 ; 23 : 92-5.
- [4] Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001 ; 119 : 1475-9.
- [5] Itakura H, Kishi S. Evolution of vitreomacular detachment in healthy subjects. *JAMA Ophthalmol* 2013 ; 131 : 1348-52.
- [6] Jaffe NS, Light DS. Vitreous changes produced by cataract surgery. A study of 1,058 aphakic eyes. *Arch Ophthalmol* 1966 ; 76 : 541-53.
- [7] Jaffe NS. Vitreous traction at the posterior pole of the fundus due to alterations in the vitreous posterior. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1967 ; 71 : 642-52.
- [8] Reese AB, Jones IS, Cooper WC. Macular changes secondary to vitreous traction. *Am J Ophthalmol* 1967 ; 64 : 544-9.
- [9] Trempe CL, Takahashi M, Topilow HW. Vitreous changes in retinal branch vein occlusion. *Ophthalmology* 1981 ; 88 : 681-7.
- [10] Kado M, Jalkh AE, Yoshida A, et al. Vitreous changes and macular edema in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg* 1990 ; 21 : 544-9.
- [11] Simpson AR, Petrarca R, Jackson TL. Vitreomacular adhesion and neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2012 ; 57 : 498-509.
- [12] Jackson TL, Nicod E, Angelis A, et al. Vitreous attachment in age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion : a systematic review and metaanalysis. *Retina* 2013 ; 33 : 1099-108.
- [13] Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, et al. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 139 : 807-13.
- [14] de Smet MD, Gad Elkareem AM, Zwiderman AH. The vitreous, the retinal interface in ocular health and disease. *Ophthalmologica* 2013 ; 230 : 165-78.
- [15] Stefansson E, Loftsson T. The Stokes-Einstein equation and the physiological effects of vitreous surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 2006 ; 84 : 718-9.

9 – ŒDÈME MACULAIRE ET VISION

M. STREHO

L'essentiel

- ▶ Il n'existe pas toujours une bonne corrélation entre les évaluations fonctionnelles et anatomiques.
- ▶ Les meilleures échelles d'acuité visuelle (AV) sont les échelles logarithmiques qui assurent une discrimination homogène des items pour chaque ligne d'AV et une variation régulière de la taille des items d'une ligne à l'autre.
- ▶ Il existe une faible corrélation entre les différentes échelles d'AV, notamment entre l'échelle de Snellen (couramment utilisée en pratique clinique) et l'échelle Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).
- ▶ Il existe une faible corrélation entre l'AV et l'épaisseur maculaire dans les OM. L'OCT est donc un paramètre important mais ne remplace pas la mesure d'AV pour évaluer la fonction visuelle.

L'OM est défini par une accumulation de liquide et autres substances (lipides, protéides) entraînant un épaissement du tissu rétinien et une diminution de la fonction rétinienne. Les causes sont multiples (diabète, uvéite, occlusion veineuse, DMLA, etc.), mais les mécanismes sont principalement liés à un dysfonctionnement de la BHR et une accumulation des facteurs inflammatoires dont le taux de VEGF élevé [1, 2]. Le diagnostic peut être clinique et indirect en mesurant l'acuité visuelle ou clinique et direct par examen du fond d'œil. Le diagnostic peut être paraclinique à l'aide de l'angiographie à la fluorescéine et/ou de l'OCT [3, 4]. On distingue principalement les tests fonctionnels, testant la fonction visuelle et donc le retentissement de l'OM, des tests anatomiques ou structurels, visualisant directement la présence et la quantification de l'œdème au sein de la macula. Il n'existe pas toujours une bonne corrélation entre les évaluations fonctionnelles et anatomiques, comme dans le glaucome, où la corrélation entre les examens fonctionnels (champ visuel) et anatomiques (OCT papillaire) n'est pas bonne ou parfois décalée dans le temps. L'objectif des évaluations est de dépister l'OM au plus tôt pour pouvoir le traiter et limiter son retentissement fonctionnel. En effet, n'oublions pas que le patient se plaint de gêne fonctionnelle et le praticien traite une atteinte anatomique. Il est donc primordial de connaître les différentes techniques d'évaluation de la fonction et de la structure visuelle dans l'OM pour faire converger les attentes du patient avec les possibilités du praticien.

Évaluation de la vision

FONCTION

ACUITÉ VISUELLE [5]

La mesure de l'acuité visuelle (AV) est la base de toute démarche diagnostique et thérapeutique en ophtalmologie, l'objectif du traitement étant d'améliorer voire de restaurer l'AV du patient. Chez l'enfant, l'AV reflète la maturation visuelle qui s'opère dès la naissance. Sa mesure est variable et permet le dépistage de l'amblyopie, conditionnant l'acquisition de la lecture et des orientations scolaires. Son évaluation précoce est déterminante pour proposer une rééducation.

La principale définition de l'AV est la capacité à discriminer deux points distincts (résolution de notre œil comme celui d'un

appareil OCT). Il s'agit du « minimum séparable » ou encore acuité angulaire, représentant l'angle sous lequel est vu le plus petit écart distinguant deux points et sous-tendu par l'anatomie des cônes fovéolaires (expérimentalement 36 secondes d'arc correspondant à 3 µm d'écart entre deux cônes). La minute d'arc a été adoptée comme référence de la normalité [6]. L'acuité visuelle peut toutefois être définie par d'autres notions (voir chapitre 5.1).

Il existe plusieurs types d'échelles d'AV : décimale (Monoyer) ou géométrique (logarithmique). Le test idéal doit être simple, rapide, sensible, précis, fiable et reproductible. Les tests les plus fiables sont basés sur l'acuité angulaire [7]. Les échelles de mesure morphoscopique, étalonnées en comparant leurs résultats à ceux des échelles angulaires, sont basées sur la reconnaissance de la forme d'optotype (dessins, chiffres, lettres, etc.). Si elles suivent une progression arithmétique (échelle décimale dite de Monoyer), il y a autant de différence entre 1/10 et 2/10 qu'entre 5/10 et 10/10. Les progrès dans les hautes valeurs d'AV y sont donc surestimés, au contraire des valeurs basses, car l'échelle offre beaucoup moins de niveaux d'AV en deçà de 3/10 (tableau 4-4). Idéalement, la présentation des échelles doit donc suivre une progression géométrique. Celle-ci assure une discrimination homogène des items pour chaque ligne d'AV et une variation régulière de la taille des items d'une ligne à l'autre. Cela suppose un même nombre d'items par ligne, un espace constant entre chaque item, un espace entre une ligne et la suivante égal à la taille des items de la ligne suivante. C'est tout l'intérêt des échelles logarithmiques comme l'échelle ETDRS. Le plus souvent, elles progressent de 26 %. La constance du nombre égal d'optotypes par ligne offre aussi la possibilité d'accorder le même sens à une erreur tout au long de l'échelle (0,02 unité) (tableau 4-5). D'autres facteurs interviennent en plus de la dimension angulaire :

- la luminance de fond (150 à 650 cd/m²) et de l'environnement (10 à 25 % de celle du fond, en général un éclairage artificiel de ≈ 100 lux) ;

- le contraste (idéalement 100 % car la diffraction fait qu'il n'est plus que de 20 % au niveau de la rétine) ;

- la couleur (l'AV est maximale pour une lumière blanche, l'œil n'étant emmétrope que pour le jaune-vert et le pigment des cônes fovéaux surtout sensible à 555 nm) ;

- la forme du test (les échelles morphoscopiques font appel à des processus cognitifs en plus du fonctionnement des cônes) ;

- la facilité de reconnaissance des chiffres et lettres est variable ainsi le « I » est le plus facile, le « B » le plus difficile ;

Tableau 4-4 – Comparaison de la progression des échelles.

AV Monoyer	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1	
Minutes d'arc	10	5	3,33	2,5	2	1,67	1,43	1,25	1,11	1	
% entre lignes	100	50	33	25	20	17	14	13	11	11	
	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	
AV Log	- 1	- 0,09	- 0,8	- 0,7	- 0,6	- 0,5	- 0,4	- 0,3	- 0,2	- 0,1	0
Minutes d'arc	10	7,94	6,33	5,01	3,98	3,16	2,51	2	1,58	1,26	1
Acuité visuelle exprimée en décimale	0,1	0,125	0,16	0,2	0,25	0,32	0,4	0,5	0,63	0,8	1

Tableau 4-5 – Avantages et inconvénients des échelles arithmétiques et logarithmiques de l'adulte.

Échelle	Avantages	Inconvénients
Décimale (Monoyer)	Facilité d'utilisation Bonne précision pour AV > 5/10	Progression non linéaire Surestimation des hautes AV Sous-estimation des basses AV Nombre d'items variable par ligne
Snellen	Facilité d'utilisation Bonne précision pour AV < 20/40	Lisibilité des lettres non étudiée Interaction de contour non étudiée Pas de standardisation
ETDRS	Contrôle/lisibilité, interaction de contour et luminance du test Progression linéaire Standardisation Reproductibilité Précision à la lettre près 3 planches (pas de mémorisation) Reconnaissance internationale	Durée du test Calcul du score Non adapté aux enfants

– la distance de présentation (4 m pour la vision de loin, 1 m pour la basse vision et 40 cm pour la vision de près) ;

– le temps de présentation (optimal avec 1 seconde, sa réduction diminue l'AV). Tout cela suppose un contrôle régulier de la qualité des projecteurs mais également des conditions de réalisation de la mesure. Les principales règles à respecter sont :

1. vérifier la réfraction (et la qualité du centrage des verres),
2. s'assurer de la distance de présentation,
3. éviter les lettres qui se confondent,
4. renouveler régulièrement les échelles papier,
5. préférer une échelle géométrique d'au moins 5 optotypes par ligne,
6. convertir les résultats des échelles décimales en données logarithmiques,
7. recourir aux échelles de l'enfant en cas d'obstacle linguistique ou d'illettrisme,
8. disposer d'échelles pour malvoyant pour les AV < 5/10 (encadré 4-1).

Encadré 4-1

Règles de conversion des échelles décimales en logarithmiques

- $\text{LogMAR} = \text{Log } 1/\text{AV décimale}$
- $\text{LogMAR} = \text{Log de base } 10 \text{ (angle de vision en minutes d'arc)}$
- $\text{Score ETDRS} = 85 - 50 \text{ LogMAR}$

D'autres mesures de la fonction visuelle sont également importantes, notamment la sensibilité au contraste et le champ visuel central. Trois patients avec 20/40 d'acuité peuvent très bien avoir des perceptions différentes du contraste ou du champ visuel central et avoir ainsi des performances de lecture très différentes. Pour certains patients, d'autres mesures telles que l'étude du champ visuel périphérique seront également importantes [8].

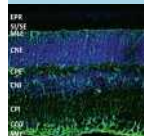
SENSIBILITÉ AUX CONTRASTES

La capacité de discerner le contraste est une fonction visuelle distincte de l'acuité. Des tests formels explorant la sensibilité au contraste utilisent notamment les diagrammes de Vistech, qui permettent de tracer la courbe de sensibilité au contraste sur une large plage de fréquence spatiale, ou le diagramme de Pelli-Robson qui présente de grands optotypes sur une large plage de contrastes. Bien que l'acuité et la sensibilité au contraste soient souvent corrélées, elles peuvent cependant se dissocier dans certaines pathologies (neuropathies optiques, atrophies localisées). Les patients ayant une faible sensibilité au contraste présentent des difficultés à voir le bord des marches, à lire les imprimés de couleur claire, à conduire dans des conditions météorologiques difficiles telles que le brouillard ou la neige (voir chapitre 5.2).

CHAMP VISUEL CENTRAL

Le test de la grille d'Amsler peut sous-estimer la perte de champ central en raison d'un phénomène de compensation ou de « remplissage » physiologique.

La procédure la mieux adaptée à l'évaluation du champ visuel central est d'effectuer une micropérimétrie maculaire qui va cher-



cher l'emplacement du fond d'œil et détecter ensuite la direction que prend le regard du patient lorsqu'une cible lui est présentée. La micropérimétrie détermine quel est le point de la rétine qui fixe la cible (avec la qualité de la fixation pour certains appareils), la présence de scotome et la relation point de fixation/scotomes. La plupart des patients atteints d'un scotome central développent une pseudo-fovéa fonctionnelle excentrique, appelée *preferred retinal locus* (PRL). Connaître l'emplacement du PRL par rapport au scotome peut aider à comprendre les difficultés du patient. Les scotomes peuvent varier en taille, en forme, en nombre et densité, et peuvent ne pas correspondre à l'apparition d'atrophie au fond d'œil. Il est très important de tenir compte de ce manque de correspondance (voir chapitre 5.2).

ÉBLOUISSEMENTS

La façon la plus simple d'évaluer l'éblouissement est de retracer l'histoire clinique. Cependant les cliniciens peuvent également tester l'AV et la sensibilité aux contrastes avec et sans source de lumière, placée à proximité de la cible et dirigée vers le patient. Le Brightness Acuity Tester est un appareil de poche qui permet au patient de visualiser une cible éloignée à travers une petite coupole qui surcharge les yeux. Les éblouissements sont source d'inconforts ou de troubles de la vision causés par la lumière diffusée. Les patients percevant mal les contrastes ont souvent besoin d'un éclairage amplifié, ce qui peut aggraver l'éblouissement.

VISION DES COULEURS

Les troubles acquis de vision des couleurs rendent les tâches nécessitant une identification de couleurs plus difficiles. Les tables pseudo-isochromatiques couramment utilisées (plaque d'Ishihara) ne permettent pas une bonne évaluation des atteintes de la reconnaissance du bleu-jaune. Elles détectent plutôt, de manière générale, les déficits héréditaires de la vision rouge-vert. Il existe donc des tests permettant de détecter aussi bien les déficits de vision du bleu-jaune que les déficits du rouge-vert, comme les plaques de Hardy-Rand-Rittler et le panel D15 de Farnsworth (voir chapitre 5.2).

EXÉCUTION DES TÂCHES VISUELLES

En plus de l'appréciation de la fonction visuelle, l'évaluation globale du patient doit inclure ses capacités d'exécution des tâches nécessitant la vue. Certaines activités peuvent être étudiées comme la lecture (vitesse, distance, taille des caractères, etc.). Globalement, il existe des questionnaires de qualité de vie (et de vue) validés dans différentes pathologies comme le Visual Function Questionnaire 25 (VFQ-25) dans la DMLA, cataracte, glaucome, rétinopathie diabétique, kératocône, décollement de rétine, trou maculaire, etc. Le questionnaire comporte 25 critères avec un score de 0 à 100 comportant plusieurs items : vision générale, activité de près/de loin, vision périphérique, vision des couleurs dans les activités de la vie courante (lecture, conduite, etc.) (voir chapitre 5.2).

■ STRUCTURE

L'œdème maculaire s'explore également par des examens anatomiques dont historiquement le fond d'œil, l'angiographie à la fluorescéine et plus récemment l'OCT ou encore l'angio-OCT. Ces examens permettent de visualiser directement la présence ou non d'OM, mais également une quantification objective de cet œdème. L'OCT a été développé pour mesurer de manière objective, précise (5 à 10 μm), reproductible et fiable l'épais-

seur maculaire. Parmi les mesures, nous utilisons principalement l'épaisseur maculaire centrale, mais également le volume maculaire. Il est important de vérifier l'absence d'artefacts dans la segmentation pour avoir une mesure d'épaisseur fiable. Chaque appareil possède un algorithme propre quant à la mesure des épaisseurs maculaires. Une différence existe pour la normale entre ces différents appareils. Ces techniques sont plus longuement développées dans le chapitre 5.2.

Corrélation fonction-structure

■ CORRÉLATION ENTRE LES DIFFÉRENTES ÉCHELLES D'ACUITÉ VISUELLE

Plusieurs études ont montré la faible corrélation entre les différentes échelles d'AV, notamment entre l'échelle de Snellen (couramment utilisée en pratique clinique) et l'échelle ETDRS. Kaiser a montré dans une étude prospective portant sur 163 yeux en pratique courante la faible corrélation entre les deux échelles d'AV [9]. Dans son étude, l'AV moyenne est : en échelle de Snellen de 0,67 logMAR (20/94), en échelle ETDRS à 4 m de 0,57 logMAR (20/69), en ETDRS 2 m de 0,51 logMAR (20/65), ce qui fait une différence moyenne entre les différentes échelles de 6,5 lettres ($p < 0,00000001$). Il a montré que quand l'AV baisse, la variabilité entre les différentes échelles se majore. Les études de sous-groupes ont montré que la différence se majorait en cas de faible AV ($< 20,200$) allant jusqu'à 10 lettres ($p < 0,0000002$). Il existe par ailleurs des différences en fonction des pathologies avec une plus grande discordance en cas de DMLA néovasculaire mais également en présence de DMLA atrophique ou d'œdème maculaire diabétique (OMD). Falkenstein et al. ont montré la faible corrélation entre ces deux échelles d'AV dans la DMLA [10]. En effet, dans une étude cross-sectionnelle portant sur 190 yeux dans un groupe atteint de DMLA, l'AV moyenne était en échelle de Snellen de 0,78 logMAR (20/120) et en échelle ETDRS de 0,54 logMAR (20 /70, $p < 0,001$). La différence entre les deux échelles est maximale (> 3 lignes) en cas de faible AV ($< 20/200$) et minimale (< 1 ligne) en cas de bonne AV ($> 20/30$). L'échelle ETDRS semble être la plus adaptée aux faibles AV ($< 20/200$) correspondant à des DMLA (ou autres maculopathies) avancées. Ces constatations doivent être prises en compte pour interpréter avec précaution les résultats de gain d'AV dans les études pivotales (gain d'AV exprimé en échelle ETDRS) et les études de la vraie vie (gain d'AV souvent exprimé en échelle Snellen). Une étude réalisée à l'hôpital Lariboisière (en cours de publication) a montré une relative bonne corrélation entre les deux échelles (Snellen et ETDRS) dans les œdèmes maculaires diabétiques avec une AV relativement conservée. Il s'agit d'une étude prospective, non interventionnelle ayant porté sur 62 yeux. L'AV moyenne était de 0,5 logMAR (20/63) en échelle de Snellen et 0,506 logMAR (20/64) en échelle ETDRS. Cette étude montre une bonne corrélation avec un facteur de corrélation de 0,939 ($p < 0,0001$).

Toutes les études portant sur les échelles d'AV montrent les limites de l'échelle de Snellen avec une faible fiabilité, une grande variabilité d'un examen à l'autre (en moyenne $\pm 0,29$ à $0,33$ logMAR) [11, 12]. Ainsi depuis 1993, l'échelle ETDRS est devenue le gold standard avec de bonnes précision, fiabilité et reproductibilité

pour les hautes mais également les faibles AV [13]. La variabilité de l'échelle ETDRS est de $\pm 0,07$ à $0,16$ logMAR pour les sujets sains et $\pm 0,15$ à $0,2$ logMAR pour les sujets atteints de maculopathies [14]. La principale limite de la mesure en échelle ETDRS est la durée de l'examen (2 fois plus longue que l'échelle de Snellen).

■ CORRÉLATION ENTRE LES MESURES D'ACUITÉ VISUELLE ET LES MESURES EN OCT

La présence d'un OMD (ou autre) est associée à une réduction de l'AV même si celle-ci est variable. De plus, l'apparition de traitements (laser, anti-VEGF, corticoïdes, etc.) entraînant une diminution de l'OM a pour effet une amélioration de l'AV. L'OCT permet de mesurer de manière objective, fiable, précise et reproductible l'épaisseur maculaire. Plusieurs études se sont intéressées à la corrélation entre les mesures de l'épaisseur maculaire en OCT et l'AV. La corrélation semble relativement faible et varie globalement de $0,28$ à $0,73$ [3]. Si cette corrélation était suffisamment forte, l'OCT serait, à lui seul, suffisant pour évaluer la fonction visuelle. Toutefois, les études

montrent bien la nécessité d'associer les mesures d'AV aux mesures d'OCT. En effet, une étude du Diabetic Retinopathy Clinical Research Network s'est intéressée à la corrélation des mesures en OCT et d'AV dans l'OMD. Il s'agissait d'une étude longitudinale, cross-sectionnelle portant sur 251 yeux sélectionnés de manière randomisée. L'épaisseur maculaire était mesurée par *time-domain optical coherence tomography* (TD-OCT) et l'AV à l'aide de l'échelle ETDRS. La corrélation était de $0,52$ à l'inclusion et passait de $0,49$ à $3,5$ mois à $0,38$ à 12 mois du traitement par laser focal. De plus, deux sous-groupes de patient montraient une relation paradoxale entre AV et OCT. En effet, on a observé un groupe avec augmentation de l'AV malgré l'augmentation de l'épaisseur maculaire à l'OCT (7–17 %) et un autre avec baisse de l'AV malgré la baisse de l'épaisseur maculaire à l'OCT (18–26 %). Cette étude montre une faible corrélation entre l'AV et l'OCT dans l'OMD, car il peut exister une grande variabilité d'AV pour une même épaisseur à l'OCT avec d'éventuelles relations inverses entre AV et OCT. L'étude SCORE s'est intéressée à cette même corrélation dans l'OM après occlusion veineuse rétinienne centrale et de branche [15]. L'étude a porté sur 665 yeux de manière

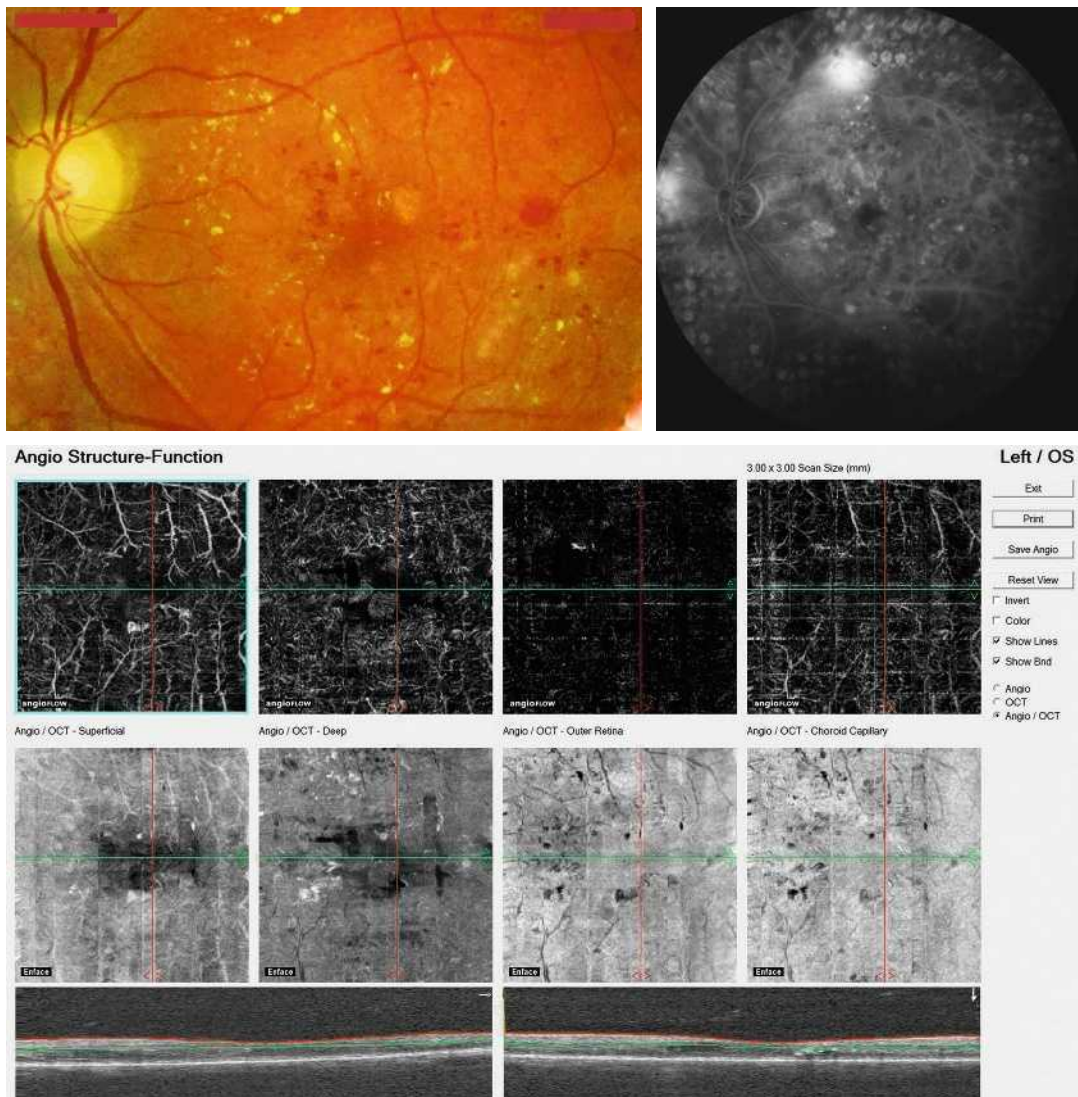
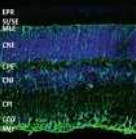


Fig. 4-31 Œdème maculaire diabétique visualisée en rétiniographie (a), angiographie à la fluorescéine (b) et angi-OCT (c) avec une AV de 20/50 (64 lettres).



multicentrique, randomisée associant occlusion veineuse rétinienne centrale ($n = 262$) et de branche ($n = 403$). Le coefficient de corrélation entre les mesures d'épaisseur maculaire centrale (effectuée en TD-OCT) et les mesures d'AV (en échelle ETDRS) était de $-0,27$ pour les OVCR et de $-0,28$ pour les OBVR. Le modèle de régression linéaire a estimé la baisse d'AV pour 100μ à l'OCT de 1,7 lettre ($p = 0,0007$) pour les OVCR et de 1,9 lettre ($p < 0,0001$) pour les OBVR. Les autres facteurs intervenants étaient la durée de l'OM et la présence de logettes intrarétiniennes. Cette étude confirme la faible corrélation entre l'AV et l'OCT dans les OM post-occlusion veineuse rétinienne. L'OCT est donc un paramètre important mais ne remplace pas la mesure d'AV pour évaluer la fonction visuelle.

■ CORRÉLATION ENTRE ACUITÉ VISUELLE, FOND D'ŒIL ET OCT

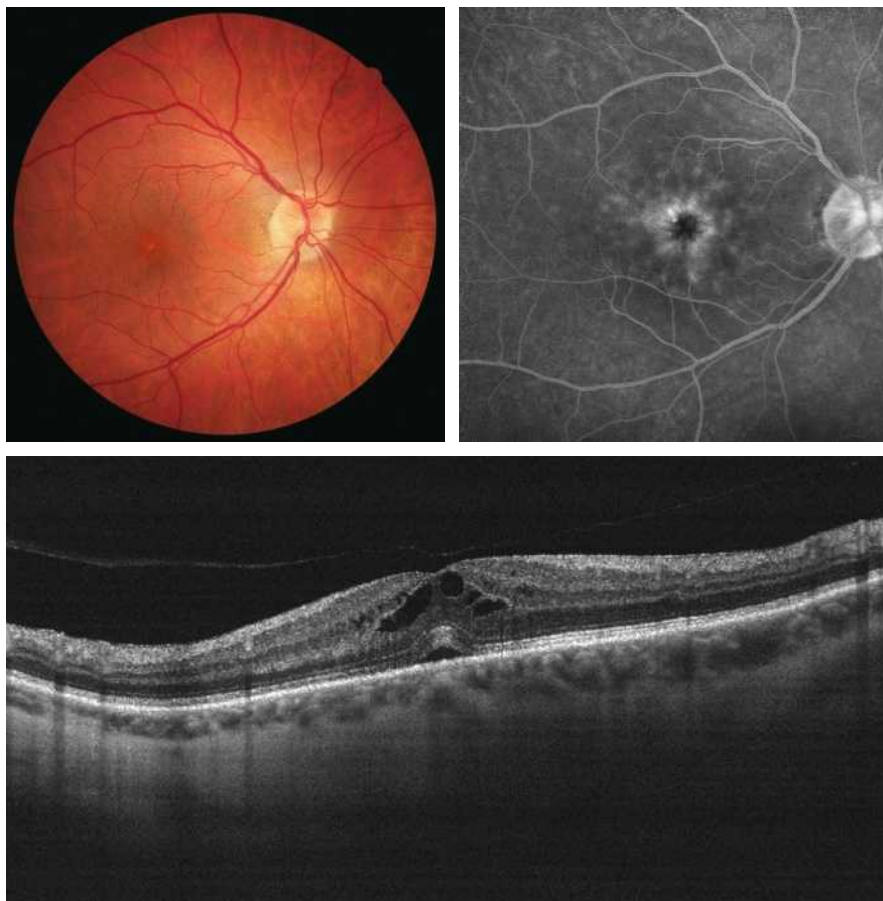
La corrélation entre tous les paramètres a été rarement étudiée dans les OM. Nisic et al. ont proposé une étude intéressante sur la corrélation des mesures en OCT avec l'AV en y ajoutant l'examen du fond d'œil au biomicroscope. Cette étude prospective portant sur 90 patients sur 1 an a montré une corrélation positive entre les

différents paramètres [16]. Les figures 4-31 à 4-34 présentent de manière multimodale la variation de corrélation entre la sévérité de l'OM et l'AV selon différentes étiologies (diabète, Irvine-Gass, DMLA et OVR).

■ RECOMMANDATIONS

Au vu des différentes études de corrélation, nous pouvons recommander les points suivants pour les études cliniques mais également pour la pratique courante des diagnostics et suivis d'OM :

- l'acuité visuelle doit être idéalement réalisée à l'aide de l'échelle ETDRS ;
- l'échelle ETDRS est plus adaptée aux faibles AV ($< 20/200$) ;
- la corrélation entre les échelles d'AV Snellen et ETDRS est faible, principalement dans les DMLA néovasculaires ;
- il convient d'associer des explorations fonctionnelles aux explorations anatomiques ;
- l'OCT doit être fait systématiquement dans les OM pour obtenir des mesures objectives, précises, fiables et reproductibles ;
- l'OCT est un paramètre utile mais pas suffisant pour l'exploration des OM.



a | b
c

Fig. 4-32 Œdème maculaire sur syndrome d'Irvine-Gass en rétino-graphie (a), angiographie à la fluorescéine (b) et OCT (c) avec une AV de 20/50 (64 lettres).

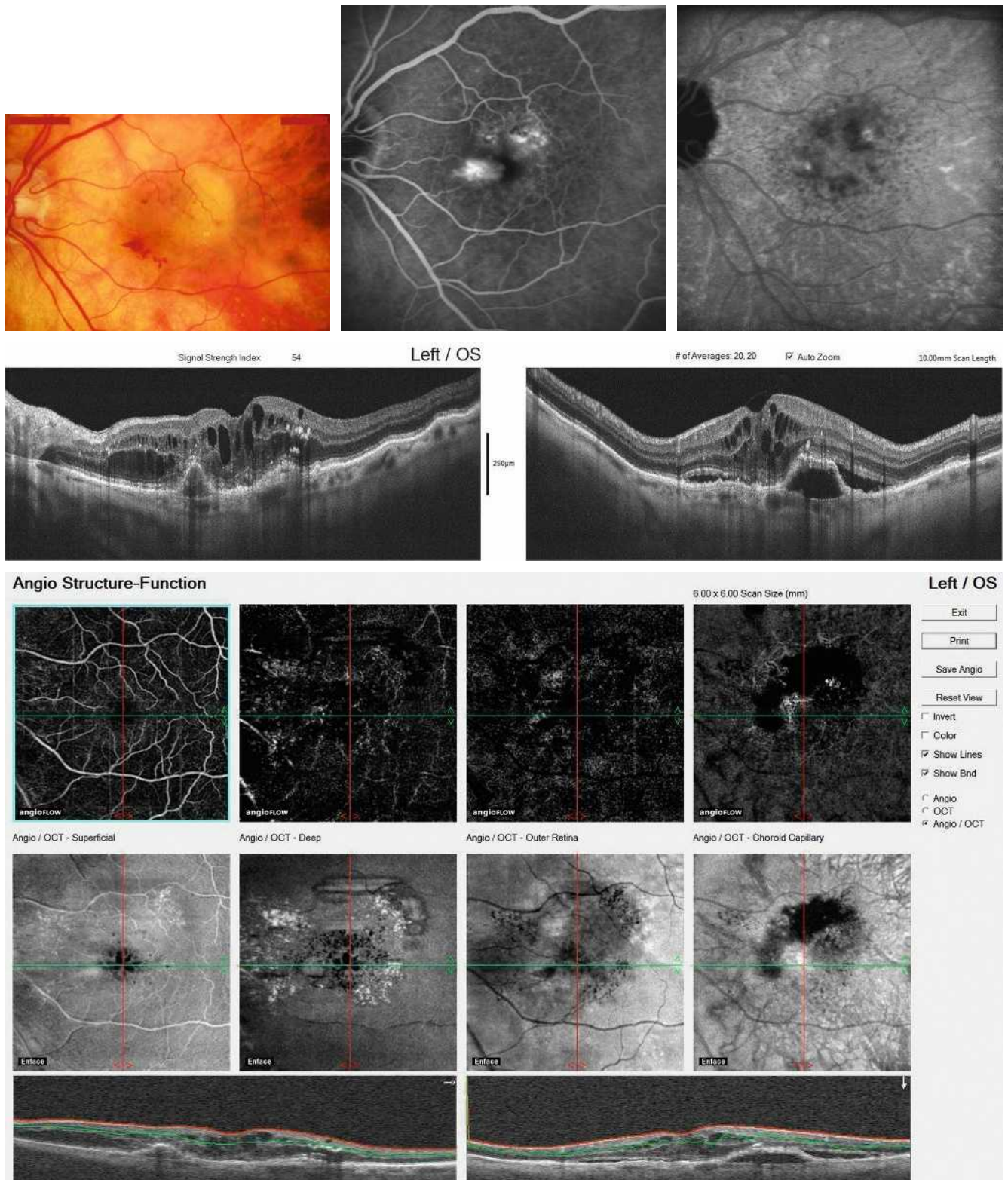


Fig. 4-33 Œdème maculaire sur DMLA néovasculaire avec anastomose chorioretinienne en rétino-graphie (a), angiographie à la fluorescéine (b), ICG (c), OCT (d, coupe verticale ; e, coupe horizontale) et angio-OCT (f) avec une AV de 20/80 (55 lettres).

a	b	c
d	e	
		f

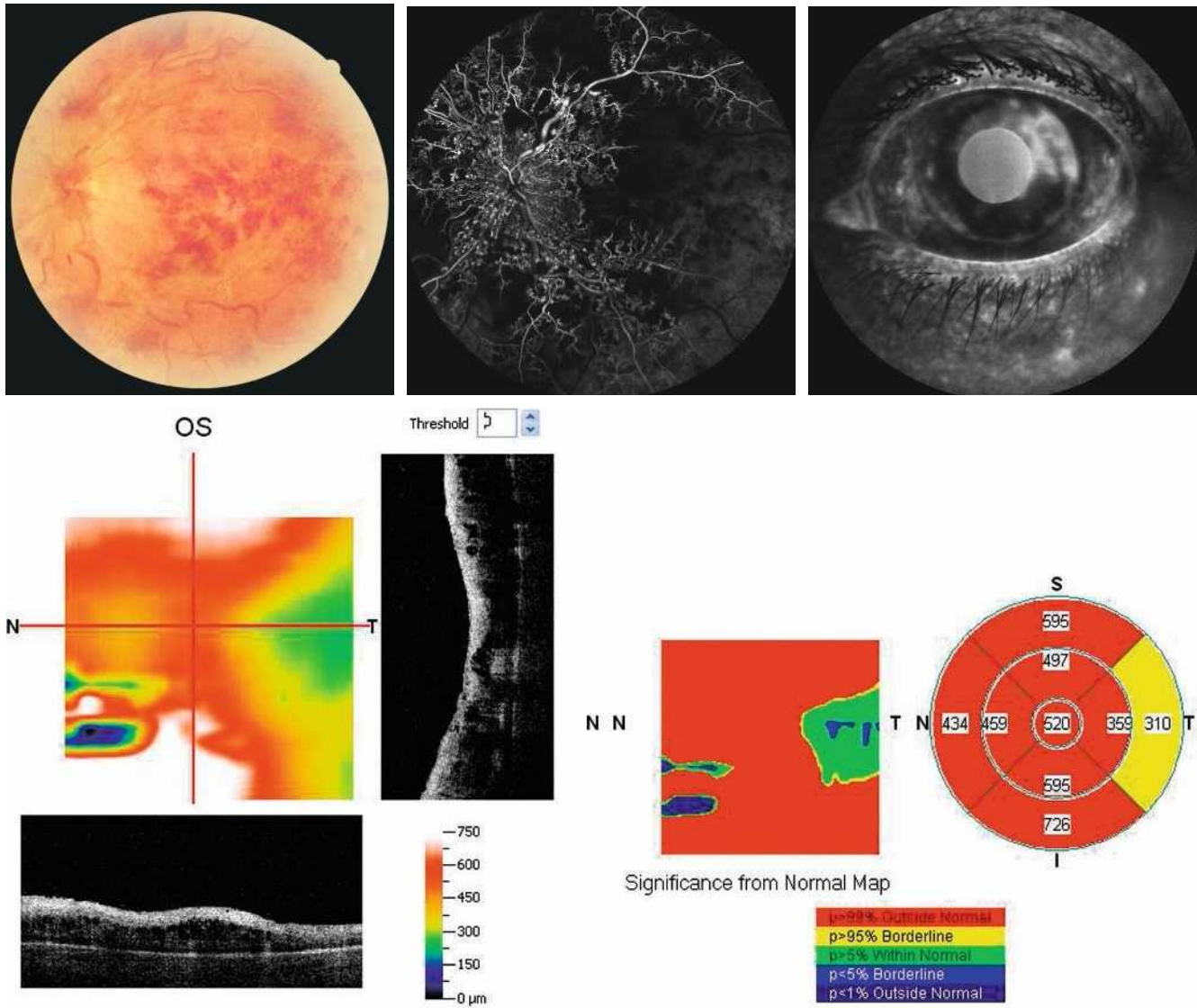


Fig. 4-34 Œdème maculaire sur occlusion veineuse rétinienne ischémique en rétinographie (a), angiographie à la fluorescéine (b), focalisée sur l'iris (c), et OCT (d, coupe et cartographie) avec une AV de 20/50 (64 lettres).

$\frac{a|b|c}{d}$

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ciardella AP, Klancknik J, Schiff W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates : an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004 ; 88 : 1131-6.

[2] Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008 ; 110 : 1690-6.

[3] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. The relationship between OCT-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 525-36.

[4] Kang W, Park Y, Ham DI. The Correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinical significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 137 : 313-22.

[5] Puech B. Du signe clinique au diagnostic. (Imagerie et exploration de la vision.) BSOF 2012.

[6] Menu JP, Corbe C. Stimulus visuel et différentes fonctions visuelles. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Ophthalmologie*, 21-027-A20. 1991 : p. 26.

[7] Speeg-Schatz C, Zanlonghi X. Acuité visuelle. In : Risse JF, Ed. Techniques d'exploration. Exploration de la Fonction visuelle. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris : Masson ; 1999, p. 99-126.

[8] American Academy of ophthalmology. Optique clinique, section 3. (Trad. C. Albouganem et al.) Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2014.

[9] Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment : a comparison of Snellen versus ETDRS charts in clinical practice. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009 ; 107 : 311-24.

[10] Falkenstein IA, Cochran DE, Azen SP, et al. Comparison of visual acuity in macular degeneration patients measured with Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts. *Ophthalmology* 2008 ; 115 : 319-23.

[11] Lovie-Kitchin JE. Validity and reliability of visual acuity measurements. *Ophthalmic Physiol Opt* 1988 ; 8 : 363-70.

[12] Pandit JC. Testing acuity of vision in general practice : reaching recommended standard. *BMJ* 1994 ; 26 : 1408.

[13] Sheedy JE. Standards for VA measurement. In : Eye care technology forum proceedings. Bethesda, Maryland : NIH ; 1993.

[14] Blackhurst DW, Maguire MG. Reproducibility of refraction and visual acuity measurements under a standard protocol. The macular Photocoagulation Study Group. *Retina* 1989 ; 9 : 163-9.

[15] Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, et al. SCORE study report 1 : baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 504-12.

[16] Nisic F, Turkovic S, Mavija M, et al. Correlation between the findings of optical coherent retinal tomography (OCT), stereo biomicroscopic images from fundus of an eye and values from visual acuity of diabetic macular edema. *Acta Inform Med* 2014 ; 22 : 232-6.

10 – FLUX SANGUIN ET OXYGÉNATION RÉTINIENNE : LIENS AVEC L'ŒDÈME MACULAIRE

C.-J. POURNARAS, J.-A. POURNARAS

L'essentiel

- Le débit sanguin rétinien dépend de la pression de perfusion (différence entre la pression dans l'artère centrale de la rétine et la pression intra-oculaire), de la résistance propre des vaisseaux rétiniens et de la viscosité sanguine.
- L'apport en oxygène de la rétine dépend de deux sources : les réseaux vasculaire rétinien et choroïdien. La pression partielle en oxygène dans la rétine varie avec la proximité vasculaire et est minimale au niveau des segments internes des photorécepteurs.
- L'autorégulation du flux sanguin rétinien maintient constant l'approvisionnement de la rétine en substrats métaboliques et en oxygène. Elle amortit les variations de pression artérielle, de pression intra-oculaire et des besoins métaboliques.
- Le seul mécanisme par lequel les vaisseaux rétiniens peuvent exercer cette autorégulation est une variation de diamètre. Différents facteurs sont impliqués dans l'autorégulation, tels que l'oxyde nitrique qui induit une vasodilatation et l'endothéline 1 qui induit une vasoconstriction artériolaire.
- Lors des micro-angiopathies ischémiques, la diminution du débit sanguin de la rétine entraîne une hypoxie tissulaire au niveau de la rétine interne et des altérations de la BHR interne, à l'origine d'un œdème rétinien.

Les altérations de la circulation rétinienne, entraînant une baisse du débit, affectent l'apport en oxygène et en substrats métaboliques nécessaires pour entretenir les réactions métaboliques du tissu rétinien.

L'apport approprié en oxygène et en glucose est essentiel pour l'état énergétique assuré par la formation d'adénosine 5'-triphosphate (ATP). Celle-ci est produite au niveau cellulaire, par deux voies métaboliques essentielles : la glycolyse et la phosphorylation oxydative, couplées au cycle de l'oxyde nitrique.

Flux sanguin rétinien

Le débit sanguin rétinien dépend de la pression de perfusion (la pression qui dirige le sang dans le système vasculaire rétinien) et de la résistance vasculaire générée par les vaisseaux rétiniens et la viscosité sanguine.

Le diamètre des vaisseaux de résistance rétinienne est modulé par l'interaction de multiples facteurs systémiques et des mécanismes de contrôle locaux régulant le tonus des péricytes et des cellules musculaires lisses de la paroi des artérioles.

Le flux sanguin rétinien est autorégulé, c'est-à-dire maintenu relativement constant malgré des variations de la pression de perfusion ; l'autorégulation est ainsi définie comme la capacité d'un organe de réguler son propre approvisionnement en fonction de ses besoins métaboliques [1]. Les interactions entre les substances relâchées par les cellules endothéliales vasculaires, les cellules gliales ou les neurones durant les échanges métaboliques, affectent le tonus artériolaire, régulant de cette manière les réponses vasomotrices rétiniennes [2].

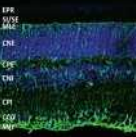
Oxygénation de la rétine

L'équation de Krogh-Erlang décrit les relations entre le diamètre d'une artériole et, par conséquent, le débit sanguin et la pression partielle d'oxygène (PO_2) locale.

La rétine des mammifères exprime un taux élevé de glycolyse et de production de lactate [3] et, comme dans le système nerveux central, une forte consommation d'oxygène [4, 5]. Ces réactions sont nécessaires pour que la totalité des processus de transport neuronal soit maintenue, en gardant les gradients ioniques nécessaires à l'activité électrique et à la transduction visuelle [6].

Des mesures directes de la PO_2 ont été réalisées dans les diverses couches rétiniennes de différentes espèces animales en utilisant des micro-électrodes sensibles à l'oxygène [7-9].

La PO_2 proche de l'interface vitréorétinienne est hétérogène [10]. Les profils prérétiniens et transrétiniens de la PO_2 indiquent que la diffusion de l' O_2 , provenant des artérioles, influence la PO_2 dans la région juxta-artériolaire prérétinienne et dans les couches rétiniennes internes. À l'opposé, à la fois la PO_2 prérétinienne et celle de la rétine interne (à 30 % de profondeur rétinienne) loin des vaisseaux demeurent constantes dans toutes les régions rétiniennes. À l'aide des mesures de PO_2 intervasculaires transrétiniennes, il a été observé que la PO_2 intrarétinienne diminue graduellement à partir de la surface de la rétine interne et de la choroïde en direction de la rétine moyenne avec une valeur minimum enregistrée à 50 % de profondeur rétinienne [9, 10].



Micro-angiopathies ischémiques : flux sanguin et oxygénation rétinienne

L'ischémie induit des changements du flux sanguin, du métabolisme rétinien et de la distribution de l'oxygène au niveau de la rétine. Après occlusion veineuse expérimentale, une diminution du diamètre artériolaire dans les régions ischémiques se produit suite à des altérations du processus métabolique produisant l'oxyde nitrique rétinien responsable du maintien du tonus vasculaire [11] ou la vasoconstriction artériolaire résultant des interactions entre l'endothéline 1 (ET-1) et le récepteur ETA (*endothelin A*) de l'endothélium vasculaire [12].

Des régions rétinienne affectées par une occlusion de branche veineuse aiguë [13], ou chez des rats diabétiques [14], montrent une hypoxie tissulaire de la rétine interne. Elle est le résultat de la diminution de l'approvisionnement sanguin. Les mesures de la PO_2 sont aussi pertinentes que les mesures du flux sanguin lui-même. De même, la PO_2 tissulaire, en accord avec la loi de diffusion de Fick, est étroitement associée au diamètre vasculaire et à la distribution (c'est-à-dire la distance d'un vaisseau) dans une région de mesure [5].

Un débit sanguin réduit et une imprégnation des parois vasculaires en angiographie à la fluorescence sont associés à une ischémie vasculaire sévère chez des patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante [15].

Il est bien établi qu'en présence d'une néovascularisation rétinienne et d'un œdème maculaire diabétique, l'hypoxie induit fortement l'expression du VEGF par la stabilisation du facteur de transcription *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1) [16, 17]. Dans la rétine ischémique, des taux élevés de HIF-1 précèdent la surexpression de VEGF qui est corrélée à la formation de néovaisseaux. Des taux élevés de VEGF ont été retrouvés dans une rétine ischémique de singe affectée par une occlusion de branche veineuse [18] mais également dans le sang [19] et le vitré de patients atteints d'ischémie rétinienne [20, 21]. Ces résultats indiquent que l'expression du VEGF est étroitement corrélée à une angiogenèse non contrôlée.

De plus, la régulation du flux sanguin rétinien est altérée durant l'évolution des micro-angiopathies ischémiques. L'atteinte de la paroi vasculaire associée à des altérations des propriétés rhéologiques du sang pourrait affecter la capacité de la rétine diabétique à réguler son flux sanguin. Les patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante présentent une altération de la régulation du débit sanguin de la rétine, soit dans des conditions rétinienne hypoxiques [22] ou lors d'une augmentation de la concentration en oxygène de l'air inhalé [23, 24].

La capacité de la circulation rétinienne à répondre à des changements de la pression de perfusion moyenne (PPm) oculaire, diminuée par une augmentation de la pression intra-oculaire ou augmentée lors de l'exercice physique, est altérée chez le patient diabétique [25]. Une altération de l'autorégulation des artérioles rétinienne corrélée à la sévérité de la rétinopathie diabétique a été montrée à l'aide du *retinal vessel analyser* ou RVA (fig. 4-35) [26].

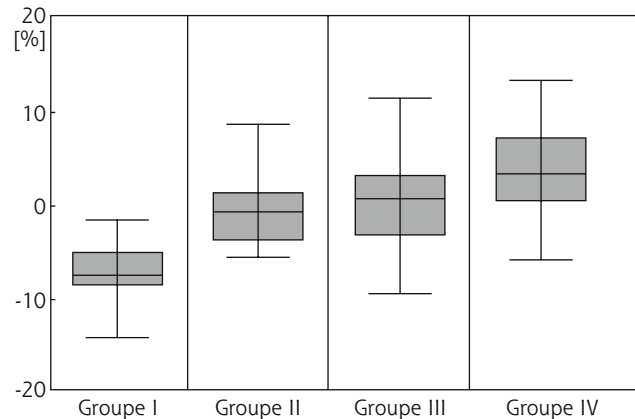


Fig. 4-35 Une altération de l'autorégulation des artérioles rétinienne corrélée à la sévérité de la rétinopathie diabétique (RD) a été montrée à l'aide du *retinal vessel analyser* (RVA).

En réponse à une augmentation de la pression sanguine similaire, le groupe I sans RD a présenté une vasoconstriction physiologique de $-7,6\% + 4,1$, et le groupe II avec RD modérée une vasoconstriction de $-0,85\% + 4,3$. En revanche, dans le groupe III avec RD non proliférante sévère et le groupe IV avec une RD proliférante, on observe une vasodilatation pathologique respectivement de $+0,44\% + 5,9$ et $+3,2\% + 5,9$. (Source : Blum M, et al. The myogenic response of retinal arterioles in diabetic retinopathy. *Ophthalmologie* 2006 ; 103 : 209-13. Avec l'autorisation de l'éditeur.)

La BHR interne est définie par l'unité neurovasculaire composée de l'endothélium, des cellules de la paroi vasculaire (péricytes et cellules vasculaires lisses) et de la glie périvasculaire (astrocytes, cellules de Müller, microglie). Elle maintient l'homéostasie rétinienne en régulant le flux sanguin des vaisseaux intrarétiniens et l'activité synaptique [27, 28].

– *Endothélium*. Le réseau complexe de jonctions serrées et jonctions adhérentes entre les cellules endothéliales capillaires, l'absence de fenestrations et la rareté relative de vésicules de transport transcellulaire contribuent à l'étanchéité de la BHR interne. Des systèmes de transport spécifiques assurent la sélectivité de la barrière [29].

– *Péricytes*. Le contact entre cellules endothéliales et péricytes à travers une lame basale commune serait déterminant pour leur renouvellement ainsi que pour l'étanchéité de la BHR interne. Les péricytes, eux-mêmes dépourvus de jonctions serrées mais contenant un nombre élevé de vésicules de transport (passage transcellulaire), sont considérés comme modulateurs de la perméabilité. Ainsi, la perte de péricytes est corrélée à une augmentation de la perméabilité de la barrière et une déficience de couverture péricytaire entraîne une réduction des protéines des jonctions serrées. De plus, les péricytes confèrent un support structural dynamique à l'endothélium par la présence de protéines contractiles, des canaux ioniques et des récepteurs de ligands vaso-actifs, permettant une contraction ou une dilatation des capillaires qu'ils entourent.

– *Cellules gliales*. La paroi des capillaires rétinienne, comme celui des capillaires du cerveau, n'a pas d'enveloppe conjonctive mais est en contact avec des prolongements de cellules gliales. Par sa position à l'interface entre vaisseau et tissu neural, la glie ne sert pas seulement comme support structural mais joue un rôle essentiel dans le couplage métabolique de l'activité neuronale au flux sanguin. Elle est engagée dans la régulation des barrières en sécrétant des facteurs humoraux qui affectent la qualité de la barrière au niveau des cellules endothéliales. Une altération gliale est une cause de déficience de la barrière. De plus, à l'intérieur de la rétine, l'homéostasie rétinienne et le drainage de l'eau sont assurés par les cellules gliales qui sont dotées d'un grand nombre de molécules d'aquaporines. Formant des pores, ces protéines intra-

Barrière hémato-rétinienne interne

La BHR interne contrôle l'échange entre la circulation sanguine et le parenchyme rétinien.

membranaires régulent l'évacuation de l'eau vers l'espace extracellulaire lors de l'activité neuronale [30, 31]. La fonction d'évacuation d'eau n'est plus assurée dans les situations ischémiques (occlusion artérielle rétinienne, diabète, hypertension) menant à la formation d'œdème [32].

Hypoxie, VEGF et facteurs inflammatoires dans la barrière hémato-rétinienne interne

Dans les organes neurax, y compris la rétine, le VEGF est produit par les neurones, les cellules gliales, l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) et les cellules vasculaires. Il est le principal inducteur d'une perméabilité vasculaire accrue. Son expression augmentée lors des conditions d'hypoxie amène à : la formation de fenestrations endothéliales ; une perméabilité élevée à l'égard de différentes substances, y compris le sucrose ; une diminution de la résistance transendothéliale électrique et, au niveau des jonctions serrées, une perte des composants protéiques. Ce processus est réversible, indiquant une plasticité marquée des vaisseaux.

Dans les pathologies liées à l'ischémie et l'hypoxie, l'augmentation de la perméabilité de la BHR interne est provoquée également par un certain nombre de facteurs liés à l'inflammation, notamment cytokines, facteurs angiogéniques, un stress oxydatif et des concentrations élevées d'oxyde nitrique [33].

L'hypoxie induit une hyperperméabilité paracellulaire au niveau des capillaires rétinien secondaires à l'altération de la synthèse des protéines des jonctions serrées et d'une perturbation de leur arrangement spatial. En effet, sous conditions d'hypoxie, la répartition des protéines occludine, *zonula occludens* 1 et 2, le long des membranes des cellules endothéliales serait d'aspect discontinu, liée au déplacement de leur expression vers le cytoplasme et le noyau de la cellule (eFig. 4-1). Ces modifications entraîneraient une augmentation de la perméabilité paracellulaire [34].

Des modifications de la distribution d'occludine au niveau des jonctions serrées de l'endothélium vasculaire des vaisseaux de la BHR interne chez le rat normal *ex vivo* (eFig. 4-2a) et suite à une occlusion expérimentale d'une branche veineuse (eFig. 4-2b et c) ont été démontrées.

La meilleure preuve du rôle du VEGF et des facteurs inflammatoires, dans le phénomène d'hyperperméabilité capillaire et d'œdème maculaire et la néovascularisation caractérisant plusieurs maladies rétinien, est l'effet inhibiteur du traitement anti-VEGF et des inhibiteurs de l'inflammation sur ces altérations.

Modifications hémodynamiques et barrière hémato-rétinienne interne

La loi de Starling décrit des échanges d'eau dans un état stationnaire entre le compartiment vasculaire et le tissu extracellu-

laire [35]. La pression hydrostatique (P) dans le vaisseau dirige l'eau en direction du tissu et est opposée aux différences de pression oncotique (osmotique) entre le sang et le tissu. La loi de Starling établit que, pour un équilibre dans les échanges de fluide entre les vaisseaux et le tissu, les gradients de pression hydrostatique et oncotique doivent être égaux et opposés.

Les artérols rétinien servent de vaisseaux de résistance et contrôlent la pression hydrostatique des capillaires en aval. Des artérols dilatés, en cas d'altération de l'autorégulation, offrent moins de résistance ; en conséquence, le flux sanguin et la pression hydrostatique sont augmentés dans les capillaires en aval et dans les veinules, où la pression hydrostatique élevée dilate ces vaisseaux à paroi fine. Une augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires et les veinules dirige l'eau dans le tissu et crée l'œdème extracellulaire.

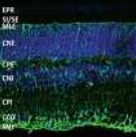
L'augmentation de l'oxygène dans l'air inhalé ou la régression de l'hypoxie rétinienne obtenue par la photocoagulation au laser entraînent une vasoconstriction rétinienne qui diminue la pression hydrostatique dans les capillaires et les veinules. Cette réduction fait baisser de ce fait d'une part, la fuite à travers la paroi vasculaire et d'autre part, la formation de l'œdème [36]. Par ailleurs l'oblitération par le laser des segments pathologiques des capillaires réduit l'œdème extracellulaire. L'augmentation de l'oxygénation de la rétine interne diminue l'expression du VEGF et la perméabilité vasculaire.

Conclusion

L'autorégulation du flux sanguin rétinien maintient relativement constant l'approvisionnement de la rétine en substrats métaboliques et en oxygène. Pendant l'évolution des micro-angiopathies ischémiques, la diminution du débit sanguin de la rétine entraîne une hypoxie tissulaire au niveau de la rétine interne et des altérations de la BHR interne. Les altérations hypoxiques des cellules neuronales et gliales de la rétine interne et l'œdème extracellulaire lié à la perméabilité pathologique de la BHR interne aboutissent à la formation de l'œdème maculaire. La photocoagulation, les inhibiteurs des facteurs vasoprolifératifs et le contrôle des facteurs systémiques, en réduisant l'hypoxie et rétablissant la régulation du débit, peuvent réduire l'œdème rétinien.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. Circulatory physiology : cardiac output and its regulation. Philadelphia : W.B. Saunders Company ; 1973.
- [2] Pournaras CJ, Rungger-Brandle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2008 ; 27 : 284-330.
- [3] Winkler BS. Glycolytic and oxidative metabolism in relation to retinal function. *J Gen Physiol* 1981 ; 77 : 667-92.
- [4] Weiter JJ, Zuckerman R. The influence of the photoreceptor-RPE complex on the inner retina. An explanation for the beneficial effects of photocoagulation. *Ophthalmology* 1980 ; 87 : 1133-9.
- [5] Tsacopoulos M. Various aspects of the existing relationship between retinal neuronal function, oxidative metabolism and the constant O₂ supply by the microcirculation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1985 ; 186 : 477-9.
- [6] Penn RD, Hagins WA. Kinetics of the photocurrent of retinal rods. *Biophys J* 1972 ; 12 : 1073-94.
- [7] Alder VA, Cringle SJ, Constable IJ. The retinal oxygen profile in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983 ; 24 : 30-6.
- [8] Linsenmeier RA. Effects of light and darkness on oxygen distribution and consumption in the cat retina. *J Gen Physiol* 1986 ; 88 : 521-42.
- [9] Pournaras CJ, Riva CE, Tsacopoulos M, Strommer K. Diffusion of O₂ in the retina of anesthetized miniature pigs in normoxia and hyperoxia. *Exp Eye Res* 1989 ; 49 : 347-60.
- [10] Riva CE, Pournaras CJ, Tsacopoulos M. Regulation of local oxygen tension and blood flow in the inner retina during hyperoxia. *J Appl Physiol* 1986 ; 61 : 592-8.
- [11] Donati G, Pournaras CJ, Pizzolato GP, Tsacopoulos M. Decreased nitric oxide production accounts for secondary arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997 ; 38 : 1450-7.



- [12] Stangos AN, Petropoulos IK, Pourmaras JA, et al. The vasodilatory effect of juxta-arteriolar microinjection of endothelin A receptor inhibitor in healthy and acute branch retinal vein occlusion minipig retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 2185-90.
- [13] Pourmaras CJ, Tsacopoulos M, Strommer K, et al. Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy. *Ophthalmology* 1990 ; 97 : 1321-8.
- [14] Linsenmeier RA, Braun RD, McRipley MA, et al. Retinal hypoxia in long-term diabetic cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998 ; 39 : 1647-57.
- [15] Grunwald JE, Brucker AJ, Grunwald SE, Riva CE. Retinal hemodynamics in proliferative diabetic retinopathy. A laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993 ; 34 : 66-71.
- [16] Semenza GL. HIF-1 : mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 2000 ; 88 : 1474-80.
- [17] Arjamaa O, Nikinmaa M. Oxygen-dependent diseases in the retina : role of hypoxia-inducible factors. *Exp Eye Res* 2006 ; 83 : 473-83.
- [18] Miller JW, Adamis AP, Shima DT, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol* 1994 ; 145 : 574-84.
- [19] Lip PL, Belgore F, Blann AD, et al. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy : relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 2115-9.
- [20] Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1480-7.
- [21] Augustin AJ, Keller A, Koch F, et al. Effect of retinal coagulation status on oxidative metabolite and VEGF in 208 patients with proliferative diabetic retinopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001 ; 218 : 89-94.
- [22] Fallon TJ, Maxwell D, Kohner EM. Retinal vascular autoregulation in conditions of hyperoxia and hypoxia using the blue field entoptic phenomenon. *Ophthalmology* 1985 ; 92 : 701-5.
- [23] Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, et al. Altered retinal vascular response to 100 % oxygen breathing in diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1984 ; 91 : 1447-52.
- [24] Gilmore ED, Hudson C, Nrusimhadevara RK, et al. Retinal arteriolar diameter, blood velocity, and blood flow response to an isocapnic hyperoxic provocation in early sight-threatening diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 ; 48 : 1744-50.
- [25] Sinclair SH, Grunwald JE, Riva CE, et al. Retinal vascular autoregulation in diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1982 ; 89 : 748-50.
- [26] Blum M, Pils C, Muller UA, Strobel J. The myogenic response of retinal arterioles in diabetic retinopathy. *Ophthalmologie* 2006 ; 103 : 209-13.
- [27] Ruhrberg C, Bautsch V. Neurovascular development and links to disease. *Cell Mol Life Sci* 2013 ; 70 : 1675-84.
- [28] Vallon M, Chang J, Zhang H, Kuo C. Developmental and pathological angiogenesis in the central nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2014 ; 71 : 3489-506.
- [29] Gavard J. Endothelial permeability and VE-cadherin : a wacky comradeship. *Cell Adh Migr* 2014 ; 8 : 158-64.
- [30] Aijaz S, Balda MS, Matter K. Tight junctions : molecular architecture and function. *Int Rev Cytol* 2006 ; 248 : 261-98.
- [31] Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med* 2012 ; 63 : 303-16.
- [32] Bringmann A, Wiedemann P. Muller glial cells in retinal disease. *Ophthalmologica* 2012 ; 227 : 1-19.
- [33] Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions : basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res* 2008 ; 27 : 622-47.
- [34] Fischer S, Wiesnet M, Marti HH, et al. Simultaneous activation of several second messengers in hypoxia-induced hyperpermeability of brain derived endothelial cells. *J Cell Physiol* 2004 ; 198 : 359-69.
- [35] Charm SE, Kurlard GS. Starling hypothesis (law). *Blood flow and microcirculation*. New York : John Wiley and Sons ; 1974.
- [36] Stefansson E. Oxygen and diabetic eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990 ; 228 : 120-3.

Diagnostic clinique et explorations complémentaires

COORDONNÉ PAR C. CREUZOT-GARCHER

1 – DIAGNOSTIC CLINIQUE

SIGNES FONCTIONNELS DANS L'ŒDÈME MACULAIRE

F. BECQUET

L'essentiel

- En cas d'œdème maculaire, métamorphopsies avec micropsie, scotome central relatif et dyschromatopsie sont les symptômes les plus fréquemment associés à la baisse visuelle.
- L'âge du patient, le caractère uni- ou bilatéral des symptômes, la vitesse d'installation et le degré d'altération de la fonction visuelle permettent de guider la recherche étiologique.

La baisse d'acuité visuelle et les métamorphopsies constituent le classique syndrome maculaire. Pour guider la recherche étiologique, en plus de l'âge du patient, trois éléments sont essentiels à rechercher à l'interrogatoire en présence d'une altération de la vision due à un œdème maculaire : le caractère uni- ou bilatéral de l'atteinte ; la vitesse de progression de l'altération visuelle ; les symptômes associés. Ce sont ces derniers qui seront étudiés plus spécifiquement dans ce chapitre, la baisse d'acuité visuelle étant abordée plus bas et dans le chapitre 4.9.

I Anamnèse

Il semble que les patients soient plus ou moins sensibles à la mauvaise vision d'un seul œil selon qu'il s'agisse ou non de leur œil directeur ou selon qu'ils possèdent ou non une bonne vision binoculaire. Ainsi, tant que le patient n'a pas été examiné, le caractère monoculaire de l'atteinte est souvent méconnu. L'apparition brutale ou rapide de l'atteinte oriente plutôt vers une origine ischémique – œdème maculaire (OM) des occlusions vei-

neuses rétiniennes (OVR) –, alors qu'une évolution sur plusieurs jours ou semaines est plus fréquemment liée à une inflammation. Néanmoins, il existe en matière d'OM des chevauchements entre le mode évolutif de ces différents mécanismes (OM du diabétique par exemple), c'est pourquoi l'anamnèse a une valeur d'orientation mais ne peut à elle seule affirmer une étiologie.

I Métamorphopsies

Les métamorphopsies sont caractérisées par la perception de déformations des lignes et des objets dans le champ visuel central. Elles sont plus ou moins sévères et peuvent parfois entraîner une gêne disproportionnée à la lecture de près et être invalidantes malgré une relative conservation de l'acuité visuelle de loin. En fait, elles sont particulièrement ressenties et d'autant plus pénibles que l'acuité visuelle est encore bonne. En pratique courante, l'examen des métamorphopsies repose sur l'interrogatoire et des tests relativement subjectifs comme la lecture de près, qui va fournir des informations précises sur le degré de la gêne induite, et l'exa-

men à la grille d'Amsler qui donne également une idée assez précise du degré des déformations et de l'étendue de la zone déformée par rapport au point de fixation [1, 2]. Différentes techniques ont été développées pour mesurer de façon objective les métamorphopsies [3–5] mais elles ne sont pas utilisées en pratique courante. Ainsi, la périmétrie par hyperacuité préférentielle (PHP), plus sensible que le test d'Amsler, pourrait améliorer la détection précoce des métamorphopsies accompagnant un œdème maculaire récidivant ou une poussée de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative dans les populations à risque [6].

Les métamorphopsies peuvent s'associer à des modifications de la taille des images qui sont ressenties plus petites en cas de micropsie ou, plus rarement, plus grandes en cas de macropsie. En cas de micropsie accompagnant des métamorphopsies, celles-ci se situent quasiment toujours autour du point de fixation avec les lignes verticales et horizontales incurvées vers l'intérieur (fig. 5-1a). C'est le contraire qui se produit en cas de macropsie (fig. 5-1b) [7]. La micropsie et la macropsie d'origine rétinienne sont dues au déplacement des photorécepteurs. Lorsqu'ils sont dissociés ou éloignés les uns des autres, en cas d'œdème maculaire par exemple, l'image sur la rétine d'un objet donné stimulera un plus petit nombre de photorécepteurs et le cortex visuel interprétera cela comme une image plus petite. Si les photorécepteurs sont plus rapprochés les uns des autres comme dans le cas d'une contraction de la rétine maculaire par une membrane épitréinienne, le même objet stimulera un plus grand nombre de photorécepteurs et sera interprété comme plus grand [1, 7]. Ainsi, en présence d'un œdème maculaire, c'est la micropsie qui sera prédominante par rapport aux métamorphopsies.

de vision central du patient. Ce scotome relatif s'accompagne fréquemment de métamorphopsies qui peuvent, avec une grande variation de combinaisons, se situer dans l'aire du scotome, le circonscrire, ou au contraire être indépendantes. Une tache grise ou colorée, relativement large, fixe, et au travers de laquelle les détails sont atténués, assombrés ou flous, s'accompagnant d'une baisse d'acuité visuelle et éventuellement de métamorphopsies, oriente avant tout vers une maculopathie débutante [8]. La survenue rapide du scotome relatif avec un retentissement visuel marqué est plus volontiers la marque d'un OM survenant dans le cadre d'un syndrome d'Irvine-Gass. Un OM accompagnant une occlusion de branche veineuse rétinienne donnera plutôt un scotome en secteur ou paracentral. L'étendue du scotome peut être documentée qualitativement avec une grille d'Amsler [1, 2] en gardant à l'esprit le caractère approximatif de cette évaluation lié à l'instabilité de la fixation et au processus cortical de complétion [9]. Le symptôme scotome relatif est, contrairement aux métamorphopsies, plutôt en rapport avec une infiltration œdémateuse des couches plus superficielles de la rétine dont la vascularisation est assurée par la circulation rétinienne. Bien entendu, habituellement, l'OM infiltre toute l'épaisseur rétinienne, ce qui fait que le patient présente un scotome et des métamorphopsies simultanément. Enfin, si l'OM se chronicise, une désorganisation du tissu rétinien avec mort cellulaire, en particulier au niveau de la couche des photorécepteurs, conduira à une atrophie transformant le scotome central relatif en scotome absolu. La micropérimétrie constitue un outil d'exploration intéressant permettant de quantifier ces scotomes de même que la qualité de la fixation (voir plus loin dans ce chapitre le paragraphe « Micropérimétrie »).

I Scotome central

Le scotome central relatif correspond à une sensation d'opacité plus ou moins dense et étendue qui se projette dans le champ

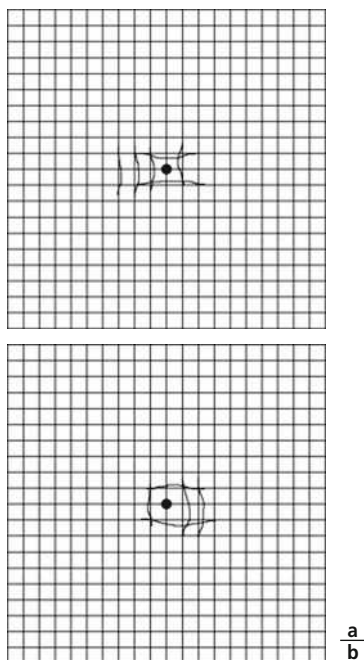


Fig. 5-1 Grille d'Amsler objectivant des métamorphopsies centrales : avec micropsie chez un patient atteint d'œdème maculaire débutant (a) ; avec macropsie chez un patient présentant une membrane épitréinienne (b).

I Dyschromatopsies

Une maculopathie œdémateuse entraîne une perturbation de la discrimination du sens chromatique qui est parallèle à la baisse d'acuité visuelle. Une anomalie de la vision colorée sera perçue par le patient surtout si elle est franchement asymétrique (pathologie unilatérale) et de survenue rapide. Comme la plupart des maculopathies, l'OM s'accompagne d'une dyschromatopsie, pas toujours évidente pour le patient car variable en fonction de la maladie causale, dans laquelle dominent les confusions d'axe bleu-jaune (dyschromatopsie acquise ou DA de type III). Il est très important d'utiliser des tests désaturés (Panel D15 désaturé de Lanthony par exemple) pour mettre en évidence une DA débutante, quelle que soit son origine (maladie rétinienne ou pathologie du nerf optique). Une atteinte d'axe rouge-vert de type I associée (touchant les cônes centraux et à différencier d'un DA d'axe rouge-vert de type II présent dans la plupart des neuropathies optiques) est présente la plupart du temps, mais elle passe inaperçue car elle est noyée dans l'importante atteinte bleu-jaune. Sa recherche dans le diabète peut permettre de faire le diagnostic différentiel entre une maculopathie débutante et une neuropathie optique. Sur le plan clinique, en ce qui concerne les maculopathies œdémateuses, il est important de retenir les deux principes suivants :

- en cas de fixation centrale, le déficit sera une DA de type III (d'axe bleu-jaune), tandis qu'une fixation excentrée entraînera un déficit variable qui sera l'expression de la vision colorée de la nouvelle aire de fixation ;
- une diminution de la sensibilité au rouge (DA de type I) suggère une altération des couches externes de la rétine [10]. Ainsi, à un stade cicatriciel d'une maculopathie œdémateuse, après la disparition de l'axe bleu-jaune, la persistance d'un petit axe rouge-vert signe une lésion définitive des cônes centraux [11].

Autres troubles visuels

PHOTOPHOBIE

La photophobie est une sensation oculaire désagréable occasionnée par l'exposition à une lumière d'intensité normale. Elle peut être indolore, et dans ce cas est apparentée à l'éblouissement, ou douloureuse. L'existence d'un OM peut engendrer une photophobie qui s'avère douloureuse, essentiellement lorsqu'il s'agit d'un OM inflammatoire accompagnant une uvéite.

DIPLOPIE MONOCULAIRE

Bien que rare, une diplopie monoculaire peut être occasionnée par un œdème maculaire cystoïde.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Amsler M. Earliest symptoms of diseases of the macula. *Brit J Ophthalmol* 1953 ; 37 : 521-37.
- [2] Yannuzzi LA. A modified Amsler grid. *Ophthalmology* 1982 ; 89 : 157-9.
- [3] Goberville M, Guez JE, Le Gargasson JF. Quantification of metamorphopsia using a scanning laser ophthalmoscope. *Vis Res* 1995 ; 35 suppl : S137.
- [4] Arndt CF, Séguinet S, Debruyne P, et al. Évaluation quantitative des métamorphopsies dans la pathologie maculaire. *J Fr Ophtalmol* 2000 ; 23 : 679-82.
- [5] Kroyer K, Christensen U, Larsen M, et al. Quantification of metamorphopsia in patients with macular hole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 3741-6.
- [6] Simunovic MP. Metamorphopsia and its quantification. *Retina* 2015 ; 35 : 1285-91.
- [7] Frisen L. Metamorphopsia and dysmetropsia. Clinical test of vision. New York : Raven Press ; 1990, p. 10-42.
- [8] Coscas G. Maculopathies œdémateuses. *Bull Soc Opht Fr. Rapport annuel* 1972, p. 84-5.
- [9] Safran AB, Landis T. Plasticity in the adult visual cortex : implications for the diagnosis of visual field defects and visual rehabilitation. *Curr Opin Ophthalmol* 1996 ; 7 : 53-64.
- [10] Pinckers A, Tilanus MAD. Colour vision in macula gliosis, cysts, holes and oedema : an approach to depth localization. In : Cavonius CR. Ed. Colour vision deficiencies XIII. *Doc Ophthalmol Proc Series* 1997 ; 59 : 193-203.
- [11] Leid J, Lanthony P, Roth A, et al. Les dyschromatopsies. *Bull Soc Opht Fr. Rapport annuel* 2001. Marseille : Lamy ; 2001.

MESURE DE L'ACUITÉ VISUELLE

V. GUALINO, C. DUBOIS-ROUSSEL

L'essentiel

- L'acuité visuelle (AV) est l'élément principal permettant d'évaluer le retentissement d'une atteinte maculaire et l'efficacité d'une thérapeutique.
- L'AV doit être évaluée avec la meilleure correction possible.
- La réduction de l'AV n'est pas constante entre 2 lignes d'AV mesurée en échelle décimale.
- Les échelles d'AV décimale manquent de précision dans les AV basses.
- Les échelles logarithmiques sont conçues de manière à ce que le gain entre chaque ligne soit le reflet d'une même progression.
- Toutes les échelles de mesures de l'AV comportent une certaine variabilité.
- Il existe des conversions possibles entre ces différentes échelles.

La mesure de l'acuité visuelle (AV) est un élément clé de l'examen ophtalmologique. Bien que subjective, elle rentre en compte dans de nombreuses prises en charge thérapeutiques. Dans ces situations, l'AV doit toujours être évaluée avec la meilleure correction optique après avoir fait une réfraction.

Minimum séparable

L'AV mesurée en ophtalmologie correspond au pouvoir séparable. Il ne s'agit pas de percevoir la présence d'un objet (minimum visible) mais de distinguer deux objets très proches l'un de l'autre. C'est le plus petit écart permettant de voir 2 points distincts. L'angle formé par les 2 points et l'œil est appelé angle minimum de résolution ou *minimum angle of resolution* (MAR des Anglo-Saxons).

L'AV décimale (exprimée en dixièmes en France) est égale à l'inverse de la valeur de l'angle MAR exprimé en minutes d'arc : $AV = 1/MAR$.

Échelles décimales versus échelles logarithmiques

En 1862, Hermann Snellen (1834–1908), ophtalmologiste néerlandais, développe les premières échelles standardisées pour l'évaluation de l'AV : une AV de 20/20 (6/6) correspondant à la capacité de discerner un optotype s'étendant sur 5 minutes d'angle à une distance de 20 pieds (6 mètres). Il donna son nom à l'échelle de Snellen largement utilisée aujourd'hui en pratique clinique (fig. 5-2). Les échelles employées en France en pratique de ville sont proches de l'échelle de Snellen, il s'agit principalement de l'échelle de Monoyer (fig. 5-3). Ce sont des échelles décimales qui notent en fonction de l'inverse du MAR.

La réduction de l'AV n'est pas constante entre 2 lignes d'acuité décimale. Plus on progresse de dixième en dixième avec une échelle classique d'AV de progression décimale, plus le gain entre

E	1	20/200	MRTVFUENCXOZD	10/10
F P	2	20/100	DLVATBKUERSN	9/10
T O Z	3	20/70	RCYHOFMESPA	8/10
L P E D	4	20/50	EXATZHDWN	7/10
P E C F D	5	20/40	YOELKSFDI	6/10
E D F C Z P	6	20/30	OXP HBZD	5/10
F E L O P Z D	7	20/25	N L T A V R	4/10
D E F P O T E C	8	20/20	O H S U E	3/10
L E F O D P C T	9		M C F	2/10
F D P L T C E O	10		Z U	1/10
P E Z O L C F T D	11			

Fig. 5-2 Échelle actuelle de Snellen couramment utilisée dans les pays anglo-saxons.

chaque ligne se réduit. Ces échelles à progression géométrique manquent donc de précision pour l'évaluation des AV basses entraînant une variabilité dans les mesures.

La majorité des échelles de Snellen ont une progression géométrique [1]. Elles comprennent des lignes avec un nombre de lettres et une difficulté variables.

Pour pallier ce défaut, les échelles d'AV logarithmiques sont conçues de manière à ce que le gain entre chaque ligne soit le reflet d'une même progression en termes de MAR. Grâce aux propriétés des logarithmes, entre chaque écart de 0,1 logMAR, le pourcentage de réduction ou d'augmentation du MAR est identique (fig. 5-4).

Échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

L'échelle ETDRS (fig. 5-5) est la plus connue des échelles visuelles logarithmiques et est reconnue comme le gold standard en recherche clinique. Dans l'échelle ETDRS, un gain de 3 lignes correspond toujours à un doublement de l'AV. L'échelle ETDRS permet de mesurer l'AV à la lettre près. Ses conditions de réalisation

Fig. 5-3 Échelle de Monoyer couramment utilisée en France.

standardisées permettent en théorie de maîtriser certains facteurs influençant la mesure de l'acuité :

- lisibilité des lettres : chaque ligne comporte 5 lettres. La tâche visuelle doit être de même difficulté pour chaque ligne lue. Seules les 10 « lettres de Sloan » (V, H, O, Z, C, N, K, R, S, D) sont utilisées et associées pour former des combinaisons de difficulté équivalente ;

- mémorisation : il existe trois planches différentes pour éviter que le patient ne mémorise pas les lettres (ETDRS) : planche R pour la réfraction, planche 1 pour l'œil droit et planche 2 pour l'œil gauche ;

- interaction de contour : l'espace entre les lettres d'une même ligne est égal à la largeur des lettres de cette ligne. L'espace entre 2 lignes est au moins égal à la hauteur de la plus petite de ces 2 lignes ;

- la luminance : les mesures sont à réaliser dans une pièce sombre (< 161 lux). Deux tubes lumineux de 20 W recouverts d'un cache métallique rétro-éclairent les plaques.

Reproductibilité des échelles d'acuité visuelle

Il est capital de pouvoir différencier une simple variabilité de mesure d'une amélioration ou d'une aggravation clinique liée

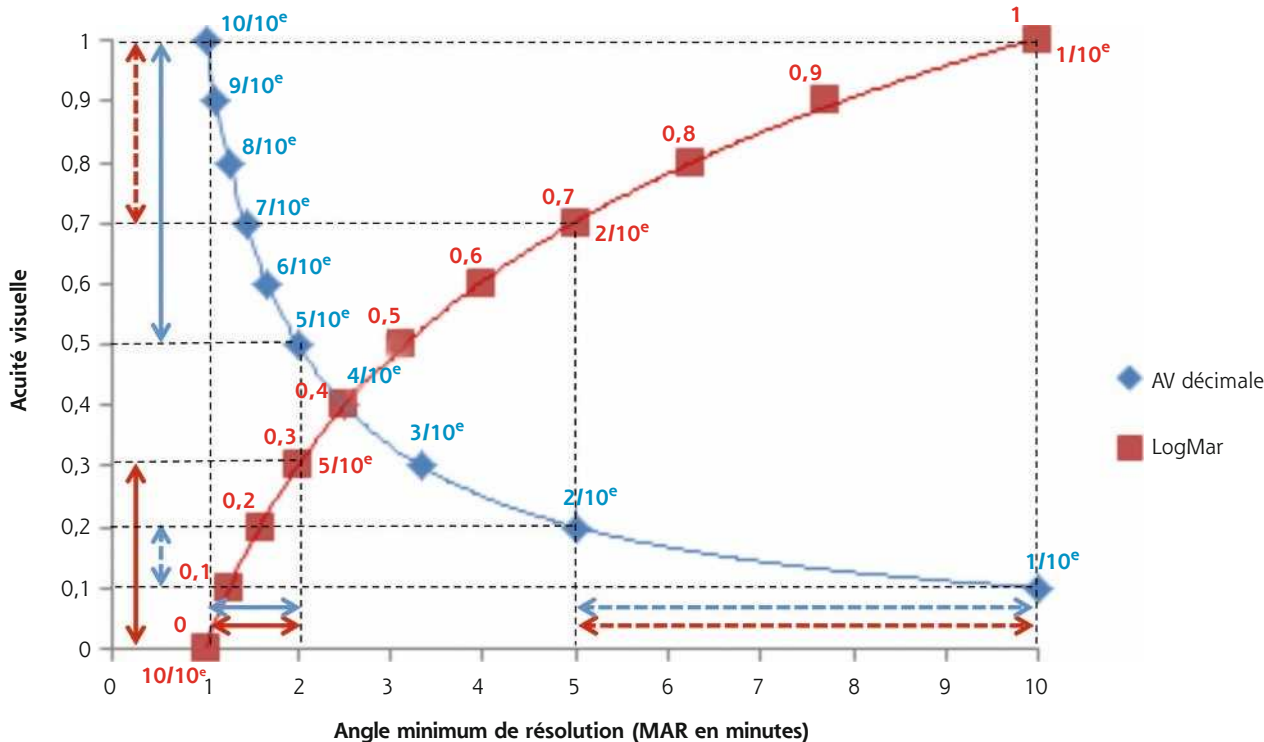


Fig. 5-4 Différence de progression d'une échelle décimale et logarithmique.

(Source : d'après Touzeau et al. Analyses statistiques de l'acuité visuelle. *Encycl Méd Chir* [Elsevier, Paris]. Ophtalmologie, 21-030-A-12. 2009.)

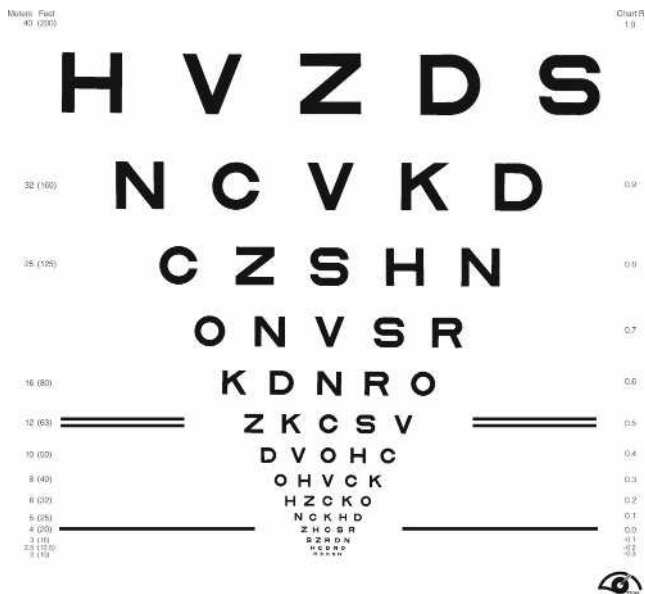


Fig. 5-5 Échelle ETDRS.

à l'évolution de la maladie ou à son traitement. Pour certains auteurs, les conditions de réalisation standardisées de l'échelle ETDRS permettent de garantir une bonne reproductibilité de l'examen avec une variabilité non significative (< 5 lettres) entre les examinateurs [2, 3]. Cependant ces études avaient toutes pour objectif principal de montrer la reproductibilité de l'évaluation par l'échelle ETDRS et les conditions de réalisation étaient reproduites de manière très stricte. En pratique clinique et sur des grandes séries de patients, il est parfois difficile de reproduire exactement les mêmes conditions d'un examen à l'autre. De plus certains

facteurs comme le diamètre pupillaire, la transparence des milieux, ou des facteurs psychologiques restent incontrôlables.

Pour de larges séries de mesure d'AV et un intervalle de confiance à 95 %, l'incertitude de répétabilité varie de 0,07 logMAR (3,5 lettres) [4] à 0,16 logMAR (8 lettres) [5] chez des sujets sains. Chez des patients présentant une baisse d'AV, cette incertitude peut varier de 0,15 logMAR (7,5 lettres) [6] à 0,2 logMAR (10 à 15 lettres) [7] selon les études.

Patel et al. ont retrouvé dans une étude portant sur 90 patients atteints de dégénérescence maculaire non exsudative (*drusen*, atrophie géographique ou cicatrice fibreuse rétrofovéolaire), sans signe d'activité sur les examens morphologiques (OCT, angiographie), un coefficient de répétabilité de 12 lettres en moyenne : 9 lettres pour les DMLA débutantes (petits et moyens *drusen*) et jusqu'à 17 lettres pour les DMLA sévères. Trente et un pour cent des patients qui avaient une DMLA stable ont eu une variation d'acuité visuelle supérieure à 5 lettres entre deux examens réalisés à 1 semaine d'intervalle (11 % d'entre eux avaient une moins bonne AV et 20 % avaient une meilleure AV). Cette variabilité était encore plus importante dans le sous-groupe des cicatrices fibreuses rétrofovéolaires ayant des AV basses (25 à 35 lettres) [8].

Sun et al., dans une étude portant sur 209 yeux atteints de rétinopathie diabétique à des stades variables, ont montré que l'utilisation d'un trou sténopéique sous-estimait l'AV d'au moins 2 lignes dans 25 % des cas et qu'elle augmentait de 5 lettres la variabilité entre deux examens en comparaison avec une réfraction classique [9].

Dans cette même étude, l'AV ETDRS mesurée avec les données du réfracteur automatique n'était pas significativement différente de celle mesurée après réfraction manuelle [9], la réfraction donnait une correction plus convexe de 0,25 dioptrie (D) en moyenne. Cependant, il est capital que l'AV soit mesurée avec une réfraction optimale. En effet, une étude a montré qu'une différence de correction sphérique de 0,50 D et 1 D induit une variabilité de respectivement 18 et 25 lettres ETDRS [10].



Équivalence des échelles d'acuité visuelle

Le passage d'une méthode de mesure à l'autre peut également être problématique. Ainsi, Kaiser, dans une étude incluant des patients atteints de pathologies rétiniennes diverses (œdème maculaire diabétique, DMLA, membrane épimaculaire), a montré que l'échelle ETDRS surestimait l'AV de 6,5 lettres en moyenne par rapport à l'échelle de Snellen convertie en logMAR. Cette différence était d'autant plus importante que l'AV était basse [11]. Falkenstein et al. ont retrouvé eux aussi une différence en faveur de l'échelle ETDRS de 2 lignes (10 lettres) quand l'AV était comprise entre 1 et 5/10. En dessous de 1/10, la différence en faveur de l'ETDRS atteignait 4 lignes, et au-dessus de 6/10, la différence entre les deux échelles était de moins de 1 ligne [12].

Toutefois, toutes les études ne retrouvent pas cette différence entre l'échelle de Snellen et l'ETDRS. Lim et al. ont comparé les échelles ETDRS et Snellen sur 40 yeux de 40 patients en pratique courante et n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative sur l'AV moyenne entre les échelles (0,42 logMAR pour l'échelle ETDRS et 0,41 logMAR pour la Snellen) [13]. Avec un intervalle de confiance à 95 %, l'incertitude de répétabilité variait de $\pm 0,14$ logMAR pour l'échelle ETDRS à $\pm 0,18$ logMAR pour l'échelle de Snellen. La différence entre les deux échelles n'était que de 0,04 logMAR soit 2 lettres ETDRS pour la variabilité des mesures. En revanche, la différence de temps nécessaire à la mesure de l'AV a montré que l'échelle ETDRS prenait presque deux fois plus de temps. Les auteurs en concluaient qu'il était difficile d'imposer l'échelle ETDRS en pratique courante [13].

Interprétation de l'acuité visuelle dans les études

Du fait de cette variabilité des mesures d'AV, plus importante avec une échelle de Snellen mais aussi présente avec l'échelle ETDRS, certains auteurs suggèrent qu'il faudrait fixer le seuil de variation significative d'AV ETDRS à 10 lettres et non à 5 lettres avant de conclure à une aggravation de la maladie ou à une amélioration sous traitement [8, 14], et ce d'autant plus que l'AV initiale est basse [15].

On note d'ailleurs que dans les études où le gain d'AV est classé comme une variable qualitative, les auteurs présentent les résultats en termes de pourcentage de patients ayant présenté un gain supérieur ou égal à 2 ou 3 lignes (10 ou 15 lettres). Ce type de présentation très fréquent est plus parlant pour le clinicien et le patient mais présente certains inconvénients :

- des erreurs de classement car la variabilité de mesure décrite plus haut peut conduire à classer le patient dans le mauvais groupe si son acuité est proche du seuil choisi ;
- une perte d'information, car un patient gagnant 15 lettres aura le même poids statistique qu'un patient gagnant 45 lettres en raison d'un effet plafond : un patient présentant une très bonne acuité visuelle avant traitement ne pourra pas améliorer sa vision de 15 lettres même s'il atteint 10/10.

Pour certains auteurs, l'étude de la moyenne de variation d'acuité visuelle qui apporte le plus d'informations et souffre également de moins de variabilités de mesure devrait être utilisée comme critère de jugement principal [15].

Tableau 5-1 – Équivalence des différentes échelles de mesure d'acuité visuelle de loin.

Angle visuel MAR (en minutes d'arc)	Monoyer	Décimale	Snellen (20 pieds)	Snellen (6 mètres)	LogMAR	n° ligne	Score ETDRS
200	1/200 (VBLM)	0,005	20/4000		2,3		
100	1/100 (CLD à 30 cm)	0,01	20/2000	6/600	2	20	
50	1/50 (CLD à 1 m)	0,02	20/1000	6/300	1,7	17	
20	1/20	0,05	20/400	6/120	1,30	13	20
10	1/10	0,1	20/200	6/60	1	10	35
8	1,3/10	0,13	20/160	6/48	0,9	9	40
6,25	1,6/10	0,16	20/125	6/37,5	0,8	8	45
5	2/10	0,20	20/100	6/30	0,7	7	50
4	2,5/10	0,25	20/80	6/24	0,6	6	55
3,15	3,2/10	0,3	20/63	6/18,9	0,5	5	60
2,50	4/10	0,4	20/50	6/15	0,4	4	65
2	5/10	0,5	20/40	6/12	0,3	3	70
1,60	6,3/10	0,63	20/32	6/9,6	0,2	2	75
1,25	8/10	0,8	20/25	6/7,5	0,1	1	80
1	10/10	1	20/20	6/6	0,0	0	85
0,80	12,5/10	1,25	20/16	6/4,8	- 0,10	- 1	90
0,63	16/10	1,6	20/12,5	6/3,8	- 0,20	- 2	95
0,50	20/10	2	20/10	6/3	- 0,30	- 3	100

CLD : compte les doigts ; VBLM : voit bouger la main.

Table de conversion des acuités visuelles

En France, l'acuité visuelle est mesurée en dixièmes. Dans d'autres pays, les unités sont différentes mais donnent des notions très voisines (tableau 5-1).

L'échelle communément utilisée en France pour l'AV de près est l'échelle de Parinaud. D'autres échelles de près sont disponibles (tableau 5-2).

Tableau 5-2 – Équivalence des différentes échelles de mesure d'acuité visuelle de près.

Parinaud à 33 cm	Rossano à 33 cm	LogMAR	« Équivalent Monoyer »
	20	1,18	0,066
	16	1,08	0,083
14		1,03	0,094
	12	0,96	0,11
10	10	0,88	0,132
8	8	0,78	0,165
6	6	0,66	0,22
5	5	0,58	0,264
4	4	0,48	0,33
3	3	0,36	0,441
2	2	0,18	0,658
1,5		0,06	0,877

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Williams MA, Moutray TN, Jackson AJ. Uniformity of visual acuity measures in published studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 4321-7.
- [2] Arditi A, Cagenello R. On the statistical reliability of letter-chart visual acuity measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993 ; 34 : 120-9.
- [3] Klein R, Klein BE, Moss SE, DeMets D. Inter-observer variation in refraction and visual acuity measurement using a standardized protocol. *Ophthalmology* 1983 ; 90 : 1357-9.
- [4] Elliott DB, Sheridan M. The use of accurate visual acuity measurements in clinical anti-cataract formulation trials. *Ophthalmic Physiol Opt* 1988 ; 8 : 397-401.
- [5] Raasch TW, Bailey IL, Bullimore MA. Repeatability of visual acuity measurement. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 1998 ; 75 : 342-8.
- [6] Camparini M, Cassinari P, Ferrigno L, Macaluso C. ETDRS-fast : implementing psychophysical adaptive methods to standardized visual acuity measurement with ETDRS charts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 ; 42 : 1226-31.
- [7] Kiser AK, Mladenovich D, Eshraghi F, et al. Reliability and consistency of visual acuity and contrast sensitivity measures in advanced eye disease. *Optom Vis Sci* 2005 ; 82 : 946-54.
- [8] Patel PJ, Chen FK, Rubin GS, Tufail A. Intersession repeatability of visual acuity scores in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 4347-52.
- [9] Sun JK, Aiello LP, Cavallerano JD, et al. Visual acuity testing using autorefraction or pinhole occluder compared with a manual protocol refraction in individuals with diabetes. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 537-42.
- [10] Rosser DA, Murdoch IE, Cousens SN. The effect of optical defocus on the test-retest variability of visual acuity measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 ; 45 : 1076-9.
- [11] Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment : a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009 ; 107 : 311-24.
- [12] Falkenstein IA, Cochran DE, Azen SP, et al. Comparison of visual acuity in macular degeneration patients measured with snellen and early treatment diabetic retinopathy study charts. *Ophthalmology* 2008 ; 115 : 319-23.
- [13] Lim LA, Frost NA, Powell RJ, Hewson P. Comparison of the ETDRS logMAR, 'compact reduced logMar' and Snellen charts in routine clinical practice. *Eye* 2010 ; 24 : 673-7.
- [14] Rosser DA, Cousens SN, Murdoch IE, et al. How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements ? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ; 44 : 3278-81.
- [15] Beck RW, Maguire MG, Bressler NM, et al. Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal diseases. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 1804-9.

RETENTISSEMENT DE L'ŒDÈME MACULAIRE SUR LA QUALITÉ DE VIE

C. MEILLON

L'essentiel

- La prise en compte de la qualité de vie des patients dans les études est devenue un critère indispensable pour évaluer un traitement.
- Le NEI VFQ-25 est le test psychométrique le plus souvent utilisé dans les études évaluant des traitements pour la DMLA ou les OM diabétiques ou des occlusions veineuses. Il permet une évaluation subjective de la fonction visuelle ainsi que l'influence des problèmes de vision sur les activités de la vie.

L'œdème maculaire (OM) est une affection le plus souvent chronique se traduisant cliniquement par une modification de la vision centrale. Selon la pathologie en cause dans la formation de l'œdème, la vision périphérique reste globalement conservée, mais la perte de l'acuité peut être sévère et suffisante pour entraîner un handicap visuel non négligeable sur la qualité de vie (QDV) des patients. Dans ce contexte, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini en 1994 la QDV comme « la

perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ».

Les relations entre l'ophtalmologie clinique et la QDV restent complexes (fig. 5-6), si la QDV en relation avec la vision n'est qu'une composante de la QDV liée à la santé, celle-ci n'en est pas moins fondamentale surtout chez les patients souffrant d'OM. Devant l'importance d'incorporer la QDV en pratique médicale et en prenant en compte l'augmentation de la prévalence de l'OM dans la population générale, il devient impératif de comprendre et de mesurer l'impact de l'OM sur la QDV des patients en pratique ophtalmologique de routine et dans le domaine de la recherche. Les traditionnelles mesures cliniques utilisées en ophtalmologie comme l'acuité visuelle, le champ visuel ou la vision des couleurs et des contrastes peuvent ainsi se révéler insuffisantes pour investiguer les nombreux aspects de la QDV de ces patients. La prise en compte de tous les aspects d'une pathologie ophtalmologique, incluant les retentissements psychologiques ou sur l'activité quotidienne et le bien-être en rapport avec la fonction visuelle, pourrait être un paramètre aussi important que la mesure seule de l'AV [1]. Les traitements itératifs, nécessitant des visites et examens fréquents mais également une sensation d'incertitude quant aux échéances à venir, participent également au retentissement de la pathologie. La pathologie impacte donc le patient tant par son retentissement direct sur sa vision que par les contraintes imposées par le traitement. Enfin, dans le domaine de la basse vision, la prise en compte de la QDV encourage le développement des aides visuelles et autres dispositifs pour soutenir les patients dans les actions de la vie quotidienne en fournissant une évaluation objective de leurs besoins ainsi que des bénéfices des dispositifs mis en place.

Échelles génériques

(tableau 5-3)

Les instruments génériques ont été développés afin de pouvoir servir d'indicateurs sur l'état de santé et sur la qualité de vie, en se rendant indépendants de la pathologie étudiée, de son degré de sévérité, du traitement et du profil des patients (âge, sexe, origine

ethnique, etc.). Ces échelles, dont les plus connues et utilisées sont le SIP et le SF-36 par exemple, sont parmi les plus anciennes et ont su faire preuve de leur fiabilité dans de nombreux domaines de la médecine.

Échelles spécifiques en ophtalmologie

(tableau 5-3)

De nombreuses échelles de mesure de la QDV existent actuellement en ophtalmologie. Nous ne citerons que les plus connues.

■ THE NATIONAL EYE INSTITUTE 25-ITEM VISUAL FUNCTION QUESTIONNAIRE (NEI-VFQ-25)

Le NEI-VFQ-25 est le test psychométrique le plus souvent utilisé dans les études concernant la DMLA (29 %) [2]. C'est un questionnaire qui permet une évaluation subjective de la fonction visuelle ainsi que l'influence des problèmes de vision sur les activités de la vie. Elle est une version courte du NEI-VFQ-51 élaboré dans les années 1990 [3]. Il se compose de 25 items représentant 11 dimensions en rapport avec la vision auxquelles s'ajoute une dimension concernant l'état de santé général (tableau 5-4). De nombreuses études ont déjà validé et rapporté les résultats de l'utilisation du NEI-VFQ sur des patients atteints de DMLA, diabète, glaucome, uvéite ou OVCR [4, 5].

■ LE MACULAR DISEASE QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (MACDQOL)

Le MacDQoL prend en compte l'impact de l'affection maculaire sur des aspects de la vie ayant une connotation plus personnelle sur l'individu et sa QDV. Plusieurs études ont montré sa fiabilité et sa pertinence dans la DMLA [6]. Il reste aujourd'hui le test le plus spécifique en ce qui concerne les pathologies maculaires.

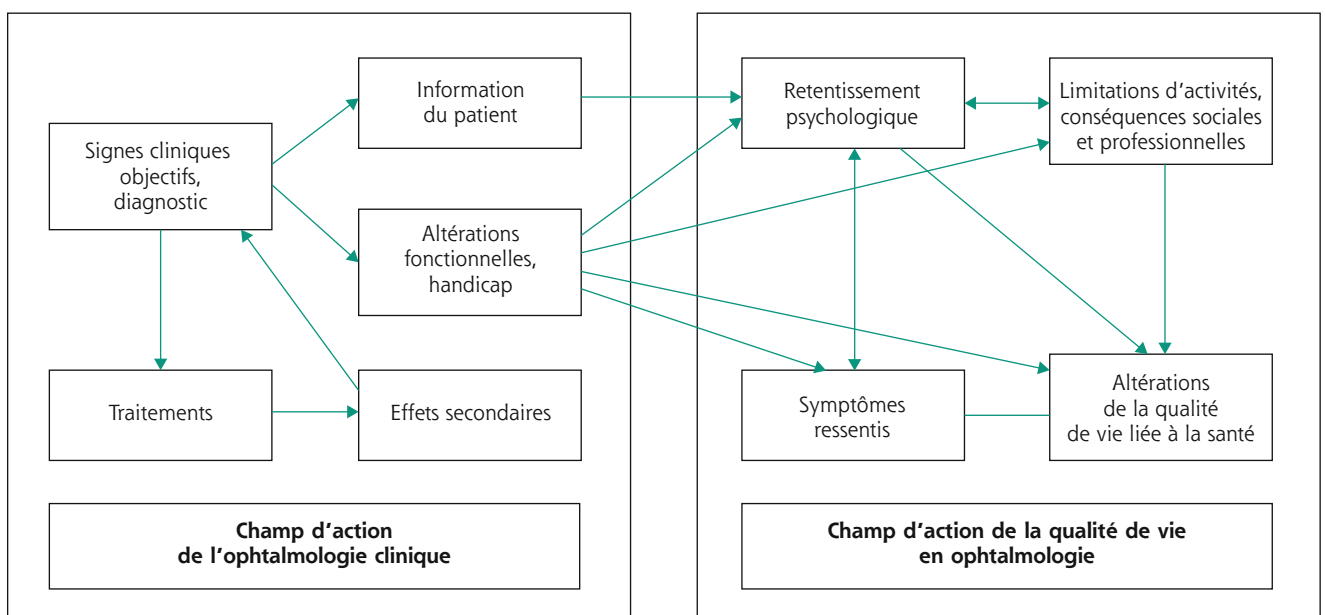


Fig. 5-6 Diagramme schématisant des relations entre ophtalmologie clinique et qualité de vie.

Tableau 5-3 – Les différentes échelles de qualité de vie génériques et spécifiques à l’ophtalmologie.

Questionnaires de qualité de vie génériques	Questionnaires de qualité de vie spécifiques à l’ophtalmologie
– SIP (Sickness Impact Profile) – EuroQoL-5D (Euro Quality of Life 5 Dimensions) – SF-36 (Short-Form 36 Health survey) – MOS-20 (Medical Outcome Study) – SWED-QUAL (Swedish Health-related Quality of Life Survey) – WHOQOL (World Health Organization Quality Of Life)	– VF-14 (Visual Function 14 questionnaire) – VF-7 (Visual Function 7 questionnaire) – NEI-VFQ (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) – VAQ (Visual Activities Questionnaire) – ADVS (Activities of Daily Vision Scale) – SQOL-DVI (Scale of Quality Of Life with Visual Impairment) – QOLVFQ (Quality Of Life and Vision Function Questionnaire) – VQOL (Vision Related Quality Of Life questionnaire) – IVI (Impact of Vision Impairment) – VDA (Visual Disability Assessment) – CSS (Cataract Symptom Scale) – GSS (Glaucoma Symptom Scale) – RSVP (Refractive Status and Vision Profile) – MacDQoL (Macular Disease Quality of Life questionnaire) – DLTV (Daily Living Tasks dependent on Vision) – LVQOL (Low Vision Quality Of Life) – COMTOL (Comparison of Ophthalmic Medications for TOLerability questionnaire)

Tableau 5-4 – Les 12 dimensions explorées dans le NEI-VFQ-25 et le nombre d’items correspondants.

Dimensions	Nombre d’items
Santé générale	1
Vision générale	1
Douleurs oculaires	2
Activités de près	3
Activités de loin	3
Fonctionnement social	2
Santé mentale	4
Difficultés à réaliser certaines tâches	2
Dépendance	3
Conduite	3
Vision des couleurs	1
Vision périphérique	1

Impact de la maladie et de son évolution sur la qualité de vie

L’œdème maculaire du diabétique (OMD) est l’une des complications de la rétinopathie diabétique (RD), il reste la cause majeure de déficience visuelle et de cécité chez ces patients [7, 8]. La Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) rapporte que 20 % des diabétiques de type 1 et 25 % des diabétiques de type 2 développeront un OM [9]. Le retentissement sur la QDV est souvent majeur. Il en résulte des sentiments de frustration, d’incompréhension, de baisse de l’estime de soi, mais aussi une sensation d’isolement social pouvant aller jusqu’à la dépression [10]. Le score du NEI-VFQ-25 chez les diabétiques de type 2 souffrant d’OM serait assez proche de ceux souffrant de DMLA mais nettement plus faible par rapport aux diabétiques de type 1 ayant une RD ou aux pathologies comme le glaucome ou la cataracte [11]. Les anti-VEGFs ont prouvé leur efficacité en termes de gain d’AV mais aussi en termes d’amélioration de la QDV en comparaison des traitements par laser focal ou en l’absence de traitement. Les résultats des études RESTORE, RIDE et RISE ont toutes démontré une amélioration significative du score du NEI-VFQ-25 après 1 et 2 ans chez des patients atteints d’OMD avec un traitement par ranibizumab [1, 12].

Concernant les occlusions veineuses rétinienne (OVR) qui ont une prévalence de 1,6 % dans la Blue Mountain Study, l’OM reste la principale cause de baisse d’AV. Les OVR sont associées à une baisse de la QDV évaluée par le NEI-VFQ-25 par rapport à des sujets sains [13]. Les traitements de l’OM par anti-VEGF ou corticostéroïdes ont montré une augmentation du score du NEI-VFQ-25 par rapport à des patients traités par placebo.

Enfin, dans les autres causes d’OM dans les pathologies comme la DMLA exsudative, les uvéites ou le syndrome d’Irvine-Gass, il faut souligner que la QDV est là aussi fortement modifiée avec une diminution des différents scores [14]. L’avènement des nouvelles thérapies par injection intravitréenne d’anti-VEGF ou de corticostéroïdes a également permis d’améliorer le pronostic en termes d’AV mais aussi de QDV [15].

Conclusion

La formation d’un OM dans les diverses pathologies comme le diabète, les OVR ou la DMLA marque un tournant pour le patient en termes de retentissement sur son acuité visuelle.

L’altération des fonctions visuelles induite par l’OM, non seulement par la dégradation de la fonction sensorielle mais aussi par le retentissement psychologique qu’elle induit, conduit à une restriction des activités du patient, pouvant altérer sa vie sociale et professionnelle, et par là même, dégrader très nettement sa QDV, dans son acceptation la plus globale. La prise en compte de la QDV des patients dans les études est devenue un critère indispensable pour évaluer un traitement. Les divers scores de QDV spécifiques à l’ophtalmologie comme le NEI-VFQ-25 sont devenus des critères essentiels associés à l’évaluation de l’AV. Ils s’inscrivent dans une nouvelle vision de prise en charge des patients, plus globale et fondée sur le retentissement de la maladie sur le patient dans sa vie de tous les jours.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bressler NM, Varma R, Suner JJ, et al. Vision-related function after ranibizumab treatment for diabetic macular edema: results from RIDE and RISE. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 2461-72.
- [2] Finger RP, Fleckenstein M, Holz FG, Scholl HP. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of available vision-specific psychometric tools. *Qual Life Res* 2008 ; 17 : 559-574.
- [3] Mangione CM, Lee PP, Pitts J, et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol* 1998 ; 116 : 1496-504.
- [4] Clemons TE, Chew EY, Bressler SB, McBeck W. Age-Related Eye Disease Study Research Group. National Eye Institute Visual Function Questionnaire in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) : AREDS Report No. 10. *Arch Ophthalmol* 2003 ; 121 : 211-7.

- [5] Klein R, Moss SE, Klein BE, et al. The NEI-VFQ-25 in people with long-term type 1 diabetes mellitus : the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Arch Ophthalmol 2001 ; 119 : 733-40.
- [6] Mitchell J, Wolffsohn J, Woodcock A, et al. The MacDQoL individualized measure of the impact of macular degeneration on quality of life: reliability and responsiveness. Am J Ophthalmol 2008 ; 146 : 447-54.
- [7] Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. Ophthalmology 1994 ; 101 : 1061-70.
- [8] Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema : pathophysiology, screening, and novel therapies. Diabetes Care 2003 ; 26 : 2653-64.
- [9] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology 1995 ; 102 : 7-16.
- [10] Fenwick EK, Pesudovs K, Khadka J, et al. The impact of diabetic retinopathy on quality of life : qualitative findings from an item bank development project. Qual Life Res 2012 ; 21 : 1771-82.
- [11] Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, et al. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol 2008 ; 92 : 89-92.
- [12] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study : ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011 ; 118 : 615-25.
- [13] Awdeh RM, Elsing SH, Deramo VA, et al. Vision-related quality of life in persons with unilateral branch retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Br J Ophthalmol 2010 ; 94 : 319-23.
- [14] Yuzawa M, Fujita K, Tanaka E, Wang EC. Assessing quality of life in the treatment of patients with age-related macular degeneration: clinical research findings and recommendations for clinical practice. Clin Ophthalmol 2013 ; 7 : 1325-32.
- [15] Lightman S, Belfort R Jr., Naik RK, et al. Vision-related functioning outcomes of dexamethasone intravitreal implant in noninfectious intermediate or posterior uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013 ; 54 : 4864-70.

EXAMEN CLINIQUE

V. GUALINO, A. ERGINAY

L'essentiel

- L'examen clinique par lentille, le plus souvent non contact, est généralement la première étape d'une exploration de la macula chez un patient se plaignant de baisse de vision.
- Cet examen permet de détecter les logettes caractéristiques de l'œdème mais surtout les signes rétinien associés qui orienteront les examens complémentaires.
- Les lentilles de 60 et 78 D sont bien adaptées à l'examen maculaire.

L'examen clinique pour la recherche d'un œdème maculaire consiste en la réalisation d'un fond d'œil au biomicroscope, après dilatation pupillaire, de préférence avec un verre de contact. Il permet la visualisation d'un épaissement rétinien dans la région maculaire.

Épaississement maculaire

L'examen biomicroscopique permet une analyse stéréoscopique de la macula et la visualisation directe d'un épaissement rétinien s'il est présent. On réglera le biomicroscope pour avoir une fente fine, légèrement décalée (fig. 5-7). La visualisation de logettes intrarétiniennes est caractéristique d'un œdème maculaire cystoïde (fig. 5-8). Ces logettes peuvent être de tailles différentes, prenant l'aspect caractéristique en nid d'abeilles, en général plus larges vers le centre de la fovéola et de plus petite taille vers la périphérie de l'œdème. L'analyse du fond d'œil reste toutefois subjective, à la différence de mesures objectives de l'OCT par exemple, et dépendante de multiples facteurs comme l'expérience de l'examineur.

Lentilles

■ LENTILLES AVEC CONTACT

Ces lentilles offrent une excellente vision du pôle postérieur, avec un bon relief. Elles permettent d'analyser la macula plus précisément

ment sans être gêné par les clignements de paupières. La qualité des images ainsi que la stéréoscopie sont meilleures qu'avec une lentille non contact et l'image est plus stable. Elles nécessitent d'instiller une goutte d'anesthésiant local ainsi que d'utiliser un gel de contact. Certains patients peuvent mal les supporter ou faire un malaise vagal. On peut utiliser le verre central du verre à trois miroirs de Goldman. Il existe de multiples verres directs ou indirects dédiés à l'analyse de la macula.

Brown et al. ont montré en 2004 une mauvaise corrélation (69 %) entre le diagnostic d'œdème maculaire au biomicroscope avec lentille de contact versus le diagnostic de référence par OCT 3 time-domain. Les discordances les plus fréquentes étaient retrouvées quand l'épaisseur maculaire était comprise entre 200 et 300 μm . Lorsque ces valeurs étaient soustraites de l'analyse, le taux de corrélation augmentait à 85 % [1]. L'examen clinique reste donc relativement sensible soit en l'absence d'œdème maculaire, soit quand l'œdème maculaire est supérieur à 300 μm en OCT.

■ LENTILLES NON CONTACT

Les lentilles non contact permettent de réaliser une ophtalmoscopie indirecte. Le principe de la vision indirecte permet d'avoir un grand champ tout en inversant l'image. Plus la puissance de la lentille est faible en dioptrie, plus l'image est magnifiée avec bonne sensation de relief mais avec un champ de vision plus faible. On privilégiera une lentille 60 D ou 78 D pour l'analyse de la macula, ces lentilles permettent une bonne magnification au prix d'un champ de vision réduit de l'ordre de 75°. L'utilisation de lentilles non contact diminuerait de 10 % la sensibilité du diagnostic d'œdème maculaire par rapport à l'utilisation de lentilles contact [2].

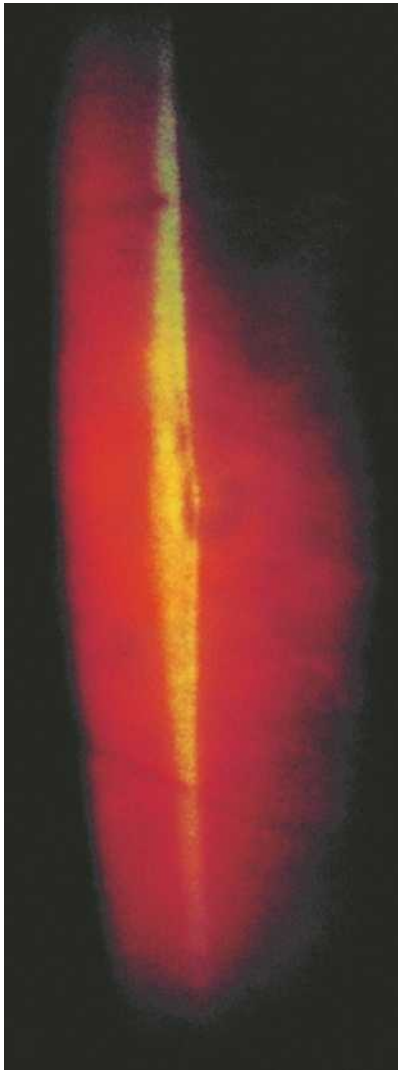


Fig. 5-7 Visualisation d'un œdème maculaire au biomicroscope en fente fine avec une lentille contact.

Anomalies rétiniennees associées

En fonction de l'étiologie de l'œdème maculaire, des anomalies rétiniennees peuvent être associées :

- on recherchera des arguments pour un œdème maculaire diabétique (fig. 5-9) : micro-anévrismes, micro-hémorragies, couronnes d'exsudats généralement disposés autour des anomalies microvasculaires (AMIR et micro-anévrismes) ;
- une traction vitréorétinienne (fig. 5-10).

L'analyse de la périphérie rétinienne, parfois délicate avec les examens complémentaires, reste essentielle dans l'examen clinique qui garde ainsi tout son intérêt.

Analyse du segment antérieur

Depuis la généralisation de l'OCT et des rétino-graphes en couleurs, l'examen clinique passe souvent au deuxième plan dans l'analyse d'un œdème maculaire. Il garde pourtant tout son intérêt pour rechercher des complications associées à l'œdème maculaire, pouvant participer à une baisse d'acuité visuelle ou à la physiopathologie de cet œdème.

On recherchera plus précisément :

- un syndrome sec avec une kératite superficielle, surtout chez les patients diabétiques ;
- une inflammation (tyndall) a minima orientant vers une cause inflammatoire de l'œdème ;
- une rubéose irienne ;
- une cataracte participant à la baisse d'acuité visuelle ;
- des séquelles de chirurgie de cataracte avec complications : rupture capsulaire, vitré en chambre antérieure, lésions iriennes ;
- un implant mal centré ou une opacification capsulaire postérieure.

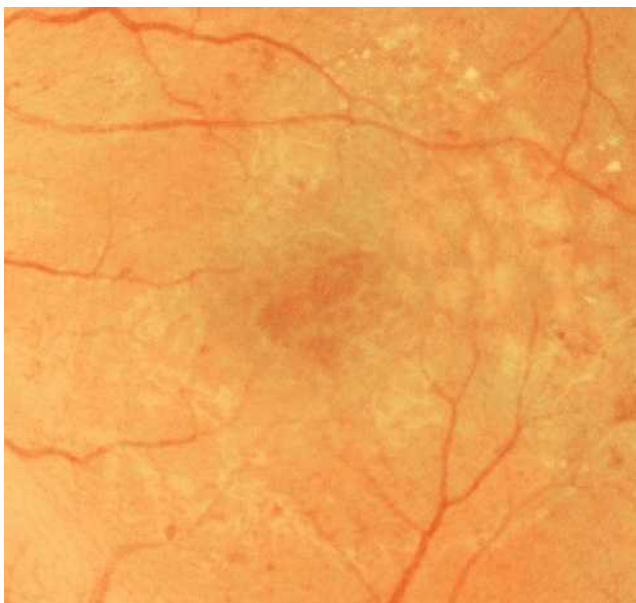


Fig. 5-8 Œdème maculaire cystoïde avec aspect en nid d'abeilles des logettes.



Fig. 5-9 Œdème maculaire diabétique mixte avec néovaisseaux pré-papillaires.

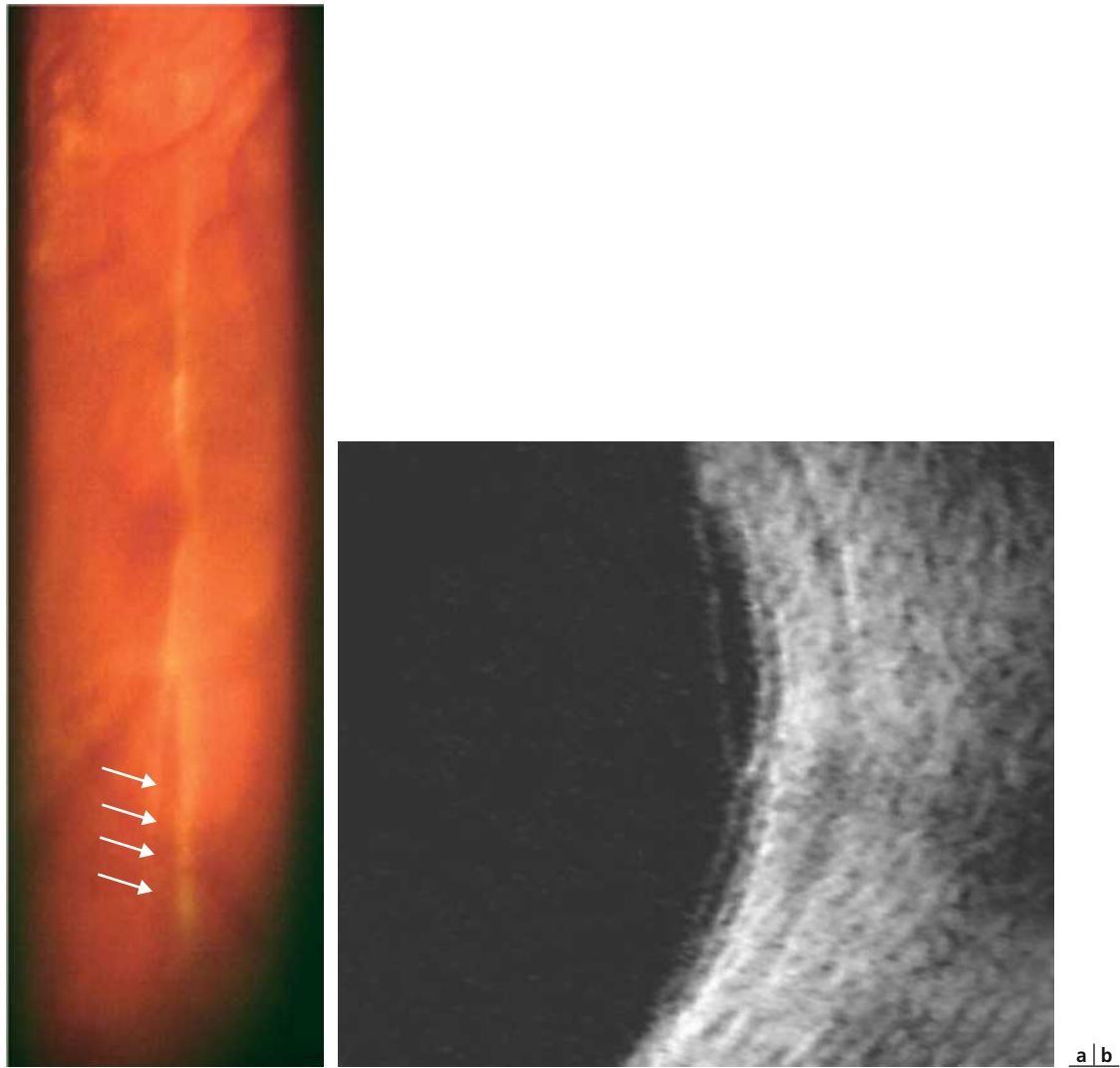


Fig. 5-10 Traction vitréorétinienne en biomicroscopie (a) et en échographie (b).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, et al. Detection of diabetic foveal edema : contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2004 ; 122 : 330-5.

[2] Brun SC, Bressler SB, Maguire MG, et al. A comparison of fundus biomicroscopy and 90 diopter lens examination in the detection of diabetic clinically significant macular edema [ARVO abstract]. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993 ; 34 : 718.

2 – MÉTHODES D'EXPLORATION

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

■ Vision des couleurs

J. LEID

L'essentiel

- ▶ L'étude de la vision des couleurs est un excellent marqueur de la fonction des cônes maculaires souvent plus sensible que l'acuité visuelle.
- ▶ Il existe deux grands types de dyschromatopsies : celles héréditaires regroupant les daltonismes et les achromatopsies et celles acquises rassemblant les affections rétiniennes altérant les cônes et les dysfonctionnements des voies optiques rétrobulbaires.
- ▶ Les dyschromatopsies acquises (DA) sont soit d'axe rouge-vert dites de types I et II, soit bleu-jaune dite de type III majoritaires dans les œdèmes maculaires.
- ▶ Les DA sont détectées par les tests pigmentaires désaturés.

■ POURQUOI ÉTUDIER LA VISION DES COULEURS DANS LES ŒDÈMES MACULAIRES ?

La perception colorée n'est possible chez l'homme que du fait de l'existence des cônes.

Ces cellules réceptrices de la lumière sont peu nombreuses en comparaison des bâtonnets (environ 20 fois moins), elles sont réparties sur toute la rétine mais avec une très forte densité dans la région maculaire. Elles sont responsables à la fois de l'acuité visuelle fine et de la vision des couleurs. On peut ainsi logiquement s'attendre à une corrélation entre ces deux fonctions en cas de pathologie maculaire et donc en cas d'œdème, mais ce n'est en fait pas toujours le cas, la vision des couleurs étant plus sensible que l'acuité visuelle.

L'étude de la vision des couleurs est un excellent marqueur de la fonction des cônes maculaires. Nous disposons aujourd'hui de

techniques d'imagerie d'une grande finesse permettant d'apprécier l'anatomie de la rétine centrale, mais ne nous renseignant pas directement sur la fonction visuelle. Celle-ci doit être évaluée par d'autres méthodes dont l'ensemble reflète la qualité de notre vision et, plus que l'anatomie, c'est bien cela que les ophtalmologistes s'efforcent de préserver !

Les atouts principaux de cette exploration sont sa simplicité et la précocité de son altération en cas de pathologie maculaire, constituant ainsi un signal d'alarme efficace.

■ DYSCHRMATOPSIES

DEUX GRANDS TYPES DE DYSCHRMATOPSIES

Il existe deux grands types de dyschromatopsies suivant qu'elles sont héréditaires et alors immuables et possédant des caractères colorimétriques parfaitement définis, ou acquises, variables et complexes.

Le premier groupe résulte d'une modification constitutionnelle des photopigments des cônes ou d'un défaut de transduction ; il regroupe essentiellement les daltonismes et les achromatopsies. Le second est partie constituante de l'atteinte fonctionnelle visuelle, qu'elle soit due à une affection rétinienne altérant les cônes ou à un dysfonctionnement des voies optiques rétrobulbaires affectant alors le fonctionnement des canaux colorés antagonistes rouge-vert et bleu-jaune à l'origine de la perception colorée.

CLASSIFICATION DES DYSCHRMATOPSIES ACQUISES

Les DA sont caractérisées par leur complexité liée à leur physiopathologie. L'atteinte des trois types de cônes et des deux canaux antagonistes colorés, même si elle est inhomogène, sera toujours présente à terme. La classification des DA proposée par Verriest en 1964 [1] et toujours valide est donc plus descriptive que physiologique. Elle se base sur la prépondérance des axes de confusion colorée dans une dyschromatopsie donnée. On retient une DA rouge-vert de type I (fig. 5-11a), une rouge-vert de type II (fig. 5-11b) et une bleu-jaune dite de type III (fig. 5-11c). Lorsque

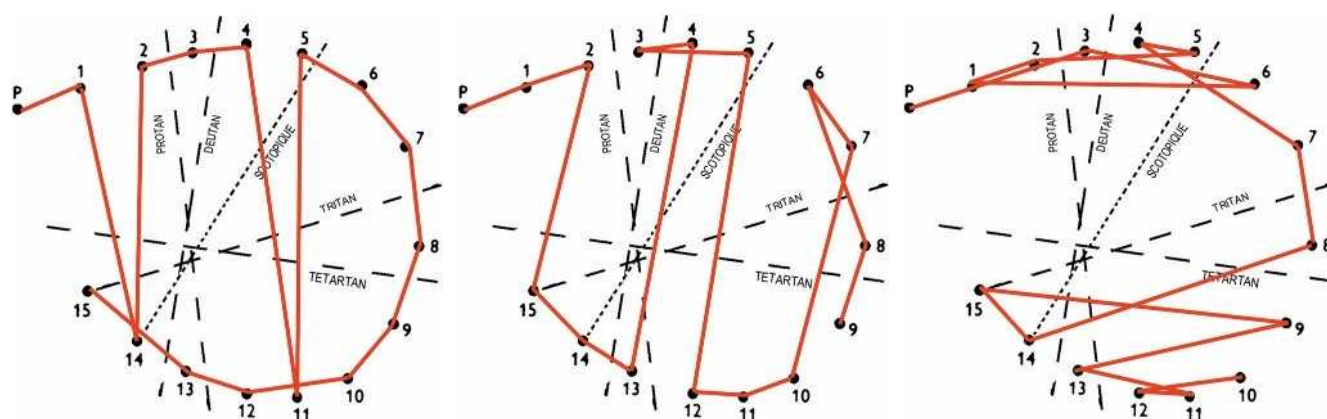


Fig. 5-11 Dyschromatopsie acquise d'axe rouge-vert. Types I (a), II (b) et III (c), Panel D15 désaturé.

a | b | c

la DA est sévère et que l'ensemble des mécanismes est touché de façon significative, on parle de dyschromatopsie sans axe qui est en fait une achromatopsie acquise. Plus finement, en réalité, il existe également des DA sans axe qui diffèrent des précédentes, car elles résultent de l'association d'une DA de type III à une DA de type I ou II sans pour autant prendre les caractéristiques colorimétriques d'une achromatopsie.

Les DA de type III étant de loin les plus fréquentes, on peut, pour affiner leur qualification, les scinder artificiellement en DA d'axe tritan et tétartan en fonction de l'emplacement dominant des axes de confusions.

MOYENS DE DIAGNOSTIC

Toutes les DA entraînent une perte rapide de la sensibilité à la saturation. Les couleurs sont perçues par les patients comme « délavées ». Ce caractère crucial impose d'utiliser des tests pigmentaires désaturés pour en faire au plus tôt le diagnostic. Les planches pseudo-isochromatiques ne sont en pratique d'aucun secours. Les anomaloscopes sont d'une rareté extrême en France mais sont pourtant d'une grande utilité à la condition de tester l'ensemble du spectre par la méthode des deux équations colorées de Roth [2] : équation de Rayleigh pour évaluer les moyennes et longues longueurs d'onde (ainsi que pour éliminer une dyschromatopsie héréditaire) et équation de Moreland pour tester les courtes longueurs d'onde sachant que cette région est la plus souvent et la plus précocement atteinte dans les DA.

Les tests de prédilection sont cependant les tests d'assortiment (de pions colorés) désaturés, en premier lieu le test de Panel D15 désaturé de Lanthony (fig. 5-12) qui est simple, rapide et performant à la condition d'être administré dans de bonnes conditions d'éclairage, de préférence à l'aide de lampes fluorescentes ou fluocompactes de bon indice de rendu des couleurs et de température de couleur suffisante [3].



Fig. 5-12 Panel D15 désaturé de Lanthony sous une lampe de McBeth.

Si la DA est très intense on pourra y associer un test saturé tel le test 15 Hue de Farnsworth, moins sensible, permettant d'affiner le diagnostic lorsque le test désaturé est trop anarchique.

Les tests seront toujours dispensés en monoculaire, car les DA sont différentes d'un œil à l'autre.

■ PHYSIOPATHOLOGIE DES DYSCHROMATOPSIES DES ŒDÈMES MACULAIRES

On ne peut imaginer qu'une maladie rétinienne n'atteigne qu'un seul type de cône. Dans le cadre des œdèmes maculaires qui touchent par définition plus spécifiquement la rétine centrale, il faut distinguer les rétinopathies essentiellement fovéales des pathologies intéressant plus globalement l'ensemble de la macula. Les cônes S qui sont les moins nombreux (environ 10 % des cônes) sont situés essentiellement dans l'aire fovéale. Ils sont d'une grande fragilité, sensibles à toute perturbation du fonctionnement rétinien et notamment l'œdème. On ne s'étonnera donc pas de retrouver des DA de type III dans les œdèmes maculaires dès les stades les plus précoces de ces pathologies.

Le cheminement nerveux postérieur aux cônes S est spécifique et constitue la voie K qui ne représente que 1 % des fibres du nerf optique. Elle permet l'antagonisme entre les courtes longueurs d'onde et les longueurs d'onde moyennes et longues véhiculées par les voies M et P. L'atteinte de la voie K aboutit à des confusions d'axe bleu-jaune [4].

Il ne faut pas oublier cependant que la zone fovéolaire ne comporte que des cônes M et L. En conséquence, si une pathologie intéresse de façon prépondérante cette zone, il faut s'attendre à retrouver une dyschromatopsie d'axe rouge-vert. Les récentes techniques d'optique adaptative ont toutefois permis de constater que la répartition des différents types de cônes était très différente d'un sujet à l'autre [5], ce qui pourrait expliquer la relative variabilité des dyschromatopsies observées selon les patients pour des pathologies maculaires paraissant similaires.

■ DYSCHROMATOPSIES DES ŒDÈMES MACULAIRES

DYSCHROMATOPSIES ACQUISES D'AXE BLEU-JAUNE DE TYPE III

Ce sont de loin les plus fréquentes. En fait, elles sont toujours présentes, isolées ou associées, si l'on met tout en œuvre pour les retrouver. Elles peuvent être très précoces alors que le fond d'œil voire même la tomographie par cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) ne montre encore aucune anomalie et doivent être recherchées à titre de dépistage et de signal d'alarme. À l'opposé, elles peuvent constituer une séquelle définitive, parfois isolée, après guérison anatomique d'un œdème maculaire. Leur intensité est très variable suivant la forme anatomique de l'œdème allant de quelques inversions à un axe tritan franc en passant par des axes tétartan qui demeurent les plus fréquents.

DYSCHROMATOPSIES ACQUISES D'AXE ROUGE-VERT DE TYPE I ET II

Suivant l'étiologie de l'œdème, on pourra retrouver une DA d'axe rouge-vert. Le plus souvent elle s'associe à une DA de type III qui la précède. Dans ce cas, elle est le plus souvent de type I signant classiquement une atteinte des cônes centraux (fig. 5-13). Cette forme de dyschromatopsie est connue depuis très longtemps sous le vocable de pseudo-protanomalie que Jaeger considérait déjà en

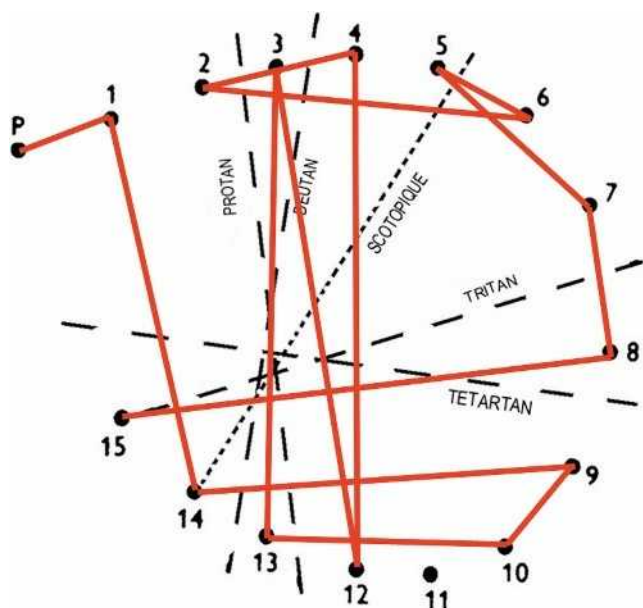


Fig. 5-13 Association d'une DA de type I avec une DA de type III au Panel D15 désaturé.

1951 comme pathognomonique des maladies accompagnées d'un œdème maculaire [6]. On peut plus rarement trouver des DA de type II qui sont plutôt l'apanage des atteintes post-rétiniennes, mais qui, en fait, peuvent aussi coexister avec une DA de type III. L'apparition soudaine d'une DA d'axe rouge-vert dans une pathologie rétinienne accompagnée d'une DA de type III est le plus souvent un signe de gravité dont il faut tenir compte, car il traduit la souffrance des récepteurs maculaires même si l'anatomie n'a pas varié [7]. Si l'OCT reste inchangé, la survenue d'une DA d'axe rouge-vert impose une réévaluation de la conduite diagnostique et thérapeutique.

DYSCHROMATOPSIES ACQUISES SANS AXE

Elles recourent soit la simple association d'une DA de type III intense avec une DA de type I ou II, soit une véritable achromatopsie acquise. Dans le premier cas, l'usage de tests saturés permettra de préciser le diagnostic devant un schéma de Lanthony anarchique (dit « sans axe » ou type IV de Verriest). Ce type de déficit peut résulter d'une altération des cônes S très sensibles à l'œdème associée à une atteinte des cônes centraux dont le pronostic est sérieux mais pas forcément dramatique si la situation ne perdure pas. Dans le second cas par contre, un axe de type scotopique sera mis en évidence attestant d'une atteinte profonde de tous les mécanismes colorés dont la signification est péjorative (fig. 5-14). Ces déficiences sont le plus souvent définitives. Elles signent une altération fonctionnelle profonde même si l'anatomie maculaire est réhabilitée.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Verriest G. Les déficiences acquises de la discrimination chromatique. Mém Acad Royale Méd Belg 1964 ; IV, 5 : 34-327.
 [2] Roth A, Lanthony P. Techniques d'exploration de la vision des couleurs. In : Risse JF. Exploration de la fonction visuelle. Rapport Soc Fr Ophtalmol. Paris : Masson ; 1999, p. 129-51.
 [3] Leid J. Les dyschromatopsies. Rapport Soc Fr Ophtalmol. Marseille : Lamy ; 2001, 301 p.
 [4] Rigaudière F. Comment voit-on en couleur ? In : Leid J. Spécial vision des couleurs. Propos Biopharma 2008 ; suppl. n° 32 : 3-7.
 [5] Hofer H, Carroll J, Neitz J, et al. Organization of the human trichromatic cone mosaic. J Neurosci 2005 ; 9 : 669-79.

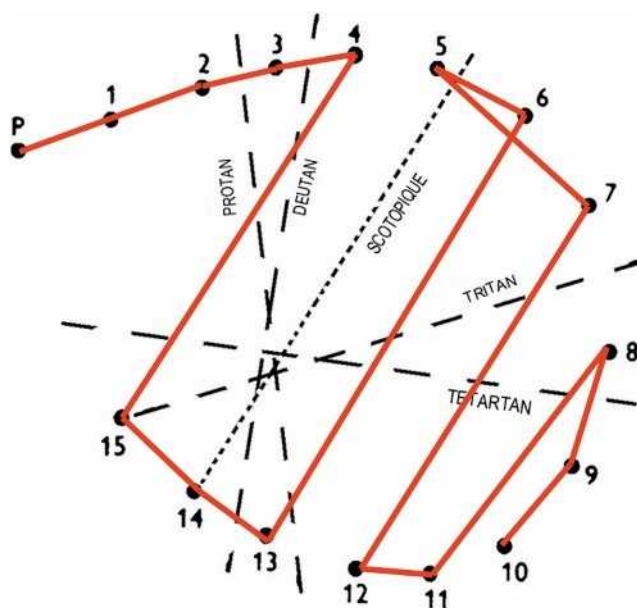


Fig. 5-14 Achromatopsie acquise : axe scotopique au Panel D15 désaturé.

[6] Jaeger W, Nover A. Strungen des Lichtsinn und Farbensinn bei Chorioretinitis centralis serosa. Graefes Arch Ophthalmol 1951 ; 152 : 111-20.

[7] Pinckers A, Tilanus MAD. Colour vision in macular gliosis, cysts, holes and oedema : an approach to depth localization. In : Cavonius CR. Ed. Colour Vision Deficiencies XIII. Doc Ophthalmol Proc Series 59. Dordrecht : Kluwer ; 1997, p. 193-204.

Sensibilité au contraste

Y. KAUFFMANN

L'essentiel

- ▶ Le contraste est défini par la différence de luminance d'une cible par rapport à la luminance globale de son fond.
- ▶ La sensibilité au contraste est altérée de façon précoce et reproductible dans la plupart des pathologies ophtalmologiques.
- ▶ Dans l'œdème maculaire, l'atteinte de la sensibilité au contraste est plus constante et précoce que celle de l'acuité visuelle.
- ▶ La perte de sensibilité peut ne concerner que les hautes fréquences spatiales.
- ▶ La perte de sensibilité au contraste est bien corrélée à l'importance de l'impact fonctionnel.

Depuis longtemps, l'acuité visuelle joue un rôle prépondérant en ophtalmologie. Sa mesure, bien que simple et rapide, ne permet toutefois pas une exploration exhaustive de la fonction visuelle. En effet, la mesure du minimum séparable en situation de contraste maximal n'est pas nécessairement représentative du niveau de performance visuelle dans la vie courante. À titre d'exemple, il peut sembler plus utile de discerner un chat gris faisant irruption sur la route au crépuscule que d'identifier une puce noire sur une feuille blanche fortement éclairée à 5 m de distance. L'évaluation de la perception des contrastes se révèle ainsi être un paramètre

important pour comprendre les difficultés visuelles rapportées par un patient, quand bien même il aurait une bonne acuité visuelle.

■ PHYSIOLOGIE

La comparaison de l'intensité lumineuse d'un objet à celle d'un endroit adjacent (contraste spatial) ou d'un moment précédent (contraste temporel) est une fonction fondamentale du système visuel. Les champs récepteurs des neurones du cortex occipital forment des groupes cellulaires neurorétiniens indépendants et sensibles spécifiquement à une fréquence spatiale donnée. Ils constituent un système de filtrage de l'information visuelle selon la forme, l'orientation et la taille des objets présentés [1]. Un premier traitement rétinien au niveau de la couche des cellules bipolaires et ganglionnaires, puis un second traitement cortical permettent l'optimisation de la vision des contrastes. Ce système multicanaux permet de comprendre l'intérêt d'une évaluation de la sensibilité au contraste pour une plage étendue de fréquences spatiales. En d'autres termes, vision des contrastes et acuité visuelle sont interdépendantes [1-3].

■ DÉFINITION ET UNITÉS

Le contraste est défini par la différence de luminance d'une cible par rapport à la luminance globale de son fond. Son calcul repose sur la formule de Michelson [4] :

$$\text{Contraste} = \frac{(\text{luminance du fond} - \text{luminance de la cible})}{(\text{luminance du fond} + \text{luminance de la cible})}$$

Il s'agit d'une valeur sans unité comprise entre 0 et 1. La sensibilité au contraste correspond à l'inverse du seuil de perception du sujet. Cette sensibilité est ainsi d'autant plus élevée que le contraste détecté est plus faible. Par exemple, le contraste d'une cible de 60 candela/m² projetée sur un fond de 100 candelas/m² est calculé de la façon suivante :

$$\text{Contraste} = \frac{(100 - 60)}{(100 + 60)} = 40/160 = 0,25$$

Si ce contraste correspond au seuil de perception du sujet pour une fréquence spatiale donnée, sa sensibilité au contraste serait de 1/0,25, soit 4. Les réseaux d'ondes sinusoïdaux (fig. 5-15) permettent d'illustrer la relation entre acuité visuelle et sensibilité au contraste. Ils font apparaître la courbe de sensibilité, aussi appelée fonction de sensibilité au contraste (fig. 5-16) [1, 3, 5]. Cette dernière prend une forme en cloche avec un maximum de sensibilité aux fréquences

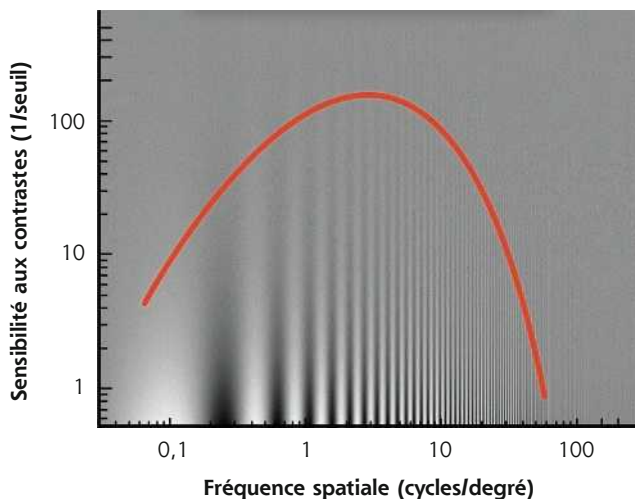


Fig. 5-15 Réseaux d'ondes sinusoïdaux.

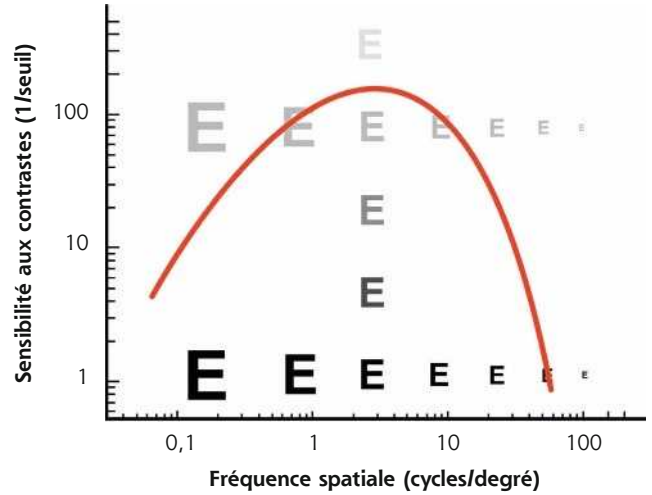


Fig. 5-16 Fonction de sensibilité au contraste.

spatiales situées entre 3 et 6 cycles/deg. Ce pic permet un meilleur discernement des visages et des objets de la vie courante. Entre 18 et 24 cycles/deg (acuité visuelle $\geq 10/10$), la sensibilité au contraste est déjà significativement diminuée et l'œil humain ne peut pas percevoir des fréquences spatiales supérieures à 60 cycles/deg [3].

■ SENSIBILITÉ NORMALE AU CONTRASTE

Un sujet sain discerne en moyenne un contraste de 1 % correspondant à une sensibilité de 100 pour une fréquence spatiale de 3 à 6 cycles/deg. La sensibilité au contraste est influencée par le niveau d'éclairage global de la scène présentée (fig. 5-17) et diminue du centre vers la périphérie du champ visuel [1, 6]. Il existe également une diminution progressive de cette sensibilité avec l'âge [7].

■ EXPLORATION DE LA SENSIBILITÉ AU CONTRASTE

Vision fade, terne, délavée et éblouissements sont autant de plaintes pouvant faire suspecter un trouble de la vision des contrastes, même en l'absence de baisse d'acuité visuelle. Contrairement à la mesure du minimum séparable, les tests explorant la sensibilité au contraste se révèlent souvent plus longs et laborieux et, de ce fait, ne sont que rarement réalisés dans la pratique quotidienne.

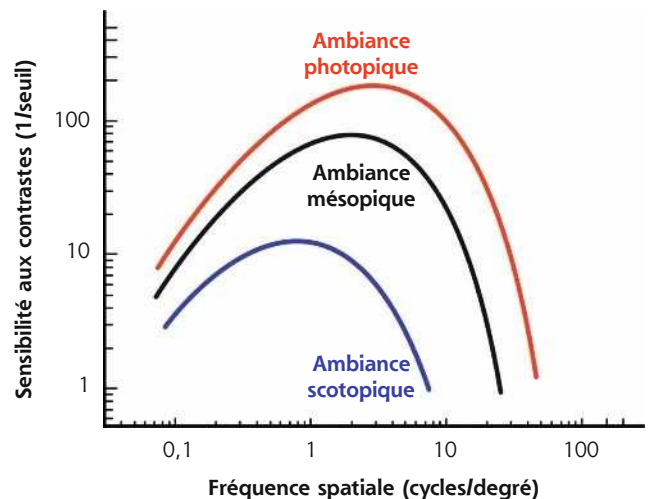


Fig. 5-17 Influence de l'ambiance lumineuse sur la sensibilité au contraste.

En effet, afin d'explorer le seuil de sensibilité pour différentes fréquences spatiales, la plupart d'entre eux évaluent la perception de nuances de gris pour différents niveaux d'acuité visuelle. Quelques exemples sont présentés ci-dessous.

BARRES ALTERNANTES

Le seuil de sensibilité au contraste peut être évalué grâce à des barres grises alternantes dont le contraste est défini par leur différence de luminance. La largeur des barres définit la fréquence spatiale étudiée et leur périodicité permet d'évaluer le contraste temporel. Ces tests sont surtout utilisés dans le cadre de travaux de recherche fondamentale ou clinique.

AUTRES TESTS DU CONTRASTE SPATIAL

Le test de Pelli et Robson (fig. 5-18) est réalisé à une distance de 1 m sous un éclairage standardisé (80 à 120 candelas/m²). Il évalue la sensibilité au contraste pour une fréquence spatiale unique (6 cycles/min) [8]. Le test de Serret comporte plusieurs échelles d'acuité visuelle complètes présentées pour huit niveaux de contraste différents [9]. Le Vision Contrast Test System (fig. 5-19) évalue une plage de cinq fréquences spatiales pour neuf niveaux de contraste. L'examen est réalisé sous une luminance de 140 candelas/m² à une distance de 45 cm. Il est demandé au patient de déterminer l'orientation de 45 réseaux sinusoïdaux [3].



Fig. 5-18 Test de Pelli et Robson.

■ PATHOLOGIES ET SENSIBILITÉ AU CONTRASTE

L'évaluation de la sensibilité au contraste permet de détecter de façon précoce et reproductible les atteintes fonctionnelles de pathologies ophtalmologiques (fig. 5-20). Erreurs réfractives, atteintes cornéennes, opacifications cristalliniennes débutantes, maculopathies ou amblyopies légères atteignent la sensibilité au contraste pour les hautes fréquences spatiales [1, 10, 11]. À l'inverse, les basses fréquences spatiales sont amputées dans les atteintes du nerf optique [1]. Une perte de sensibilité à une plage étendue de fréquences spatiales peut être retrouvée en cas de cataracte, de neuropathie glaucomateuse ou d'amblyopie modérée à sévère [1, 11].

■ VISION DES CONTRASTES ET ŒDÈME MACULAIRE

La diminution de la sensibilité au contraste et les éblouissements font partie du syndrome maculaire au même titre que la baisse d'acuité visuelle, les métamorphopsies, le scotome et la dyschromatopsie. En cas d'œdème maculaire, indépendamment de son étiologie, l'atteinte de la sensibilité au contraste est beaucoup plus constante et précoce que celle de l'acuité visuelle [1, 3, 12]. Cette atteinte concerne plus spécifiquement les hautes fréquences spatiales, au-delà de 6 cycles/deg (fig. 5-21) [12]. Dans les œdèmes liés aux occlusions veineuses rétinienne ou à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative, le lien entre l'épaisseur rétinienne et la perception des contrastes semble plus fort que pour l'acuité visuelle [13, 14]. De plus, pour l'œdème maculaire diabétique, il a été démontré que l'impact fonctionnel, notamment sur la vitesse de lecture, est bien mieux corrélé à l'importance de la perte de sensibilité au contraste qu'aux autres indicateurs de la fonction visuelle [15]. Une amélioration significative de ce paramètre peut être attendue après traitement de l'œdème, bien qu'il semble que la récupération de la sensibilité au contraste soit plus lente que la restitution anatomique [12-14, 16].

■ CONCLUSION

L'atteinte de la sensibilité au contraste constitue un signe précoce et cliniquement pertinent à ne pas oublier pour l'évaluation du retentissement fonctionnel et pour le suivi des œdèmes maculaires. La perte de sensibilité peut ne concerner que les hautes fréquences spatiales, ce qui confirme l'intérêt de l'exploration de la perception des contrastes sur une plage étendue de fréquences spatiales.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Corbé C. Sensibilité au contraste. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Ophtalmologie, 2002, 8 p.
- [2] Campbell FW, Maffei L. Contrast and spatial frequency. *Sci Am* 1974 ; 231 : 106-14.
- [3] Ginsburg AP. Contrast sensitivity and functional vision. *Int Ophthalmol Clin* 2003 ; 43 : 5-15.
- [4] Michelson A. *Studies in Optics*. University of Chicago Press ; 1927, 176 p.
- [5] Adler FH, Levin L, Nilsson S, et al. *Adler's Physiology of the Eye*. 11th edition. Saunders-Elsevier ; 2011, 820 p.
- [6] Baldwin AS, Meese TS, Baker DH. The attenuation surface for contrast sensitivity has the form of a witch's hat within the central visual field. *J Vis* 2012 ; 12 : 1-17.
- [7] Nio YK, Jansonius NM, Fidler V, et al. Age-related changes of defocus-specific contrast sensitivity in healthy subjects. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000 ; 20 : 323-34.
- [8] Elliott DB, Sanderson K, Conkey A. The reliability of the Pelli-Robson contrast sensitivity chart. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990 ; 10 : 21-4.
- [9] Clenet M. Le test de Serret. *Revue Francophone d'Orthoptie* 2011 ; 4 : 177-8.
- [10] Hazel CA, Petre KL, Armstrong RA, et al. Visual function and subjective quality of life compared in subjects with acquired macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 1309-15.

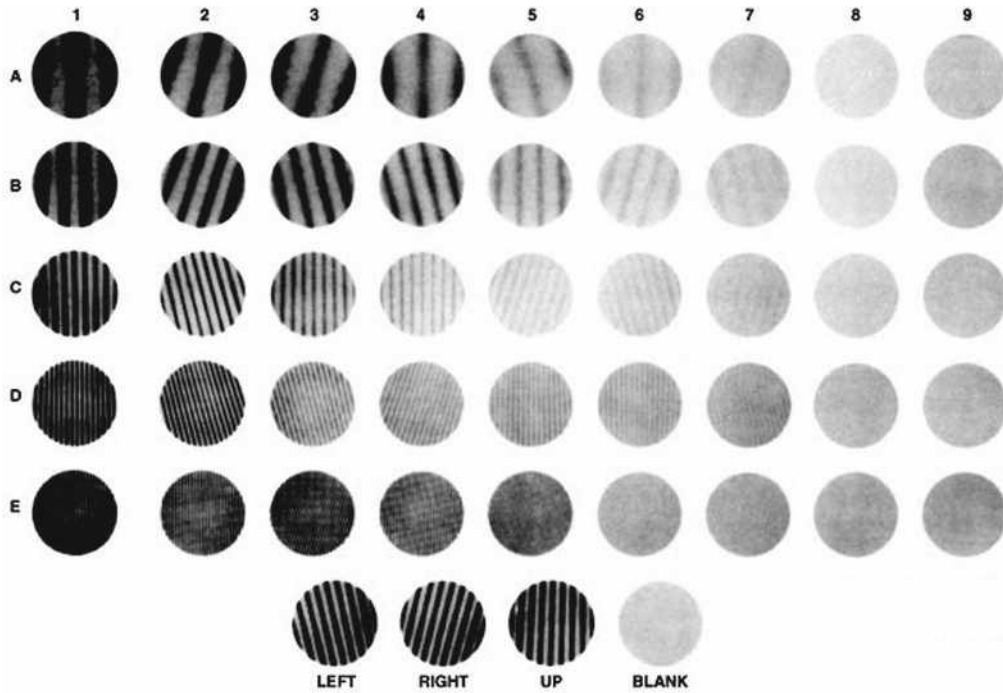


Fig. 5-19 Vision Contrast Test System.

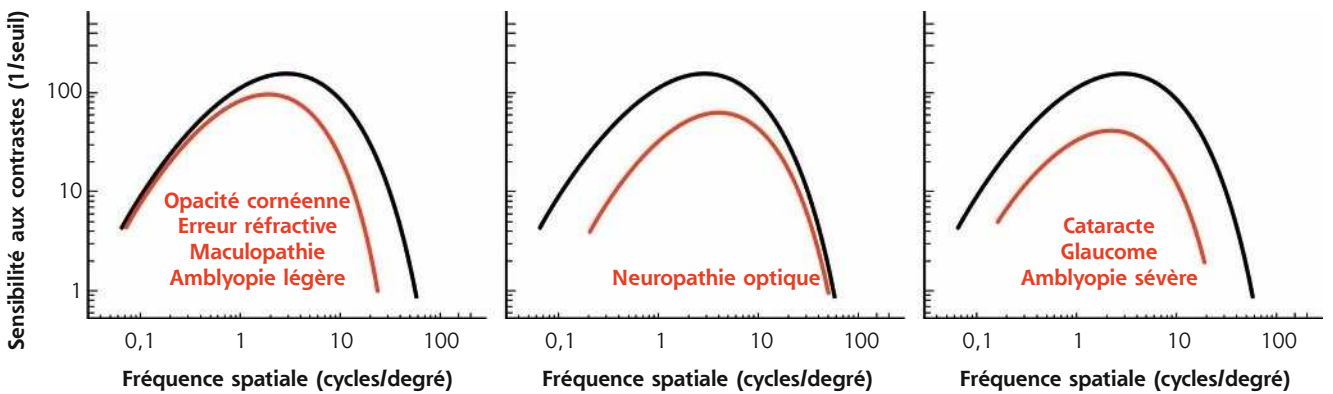


Fig. 5-20 Retentissement des pathologies ophtalmologiques sur la sensibilité au contraste.

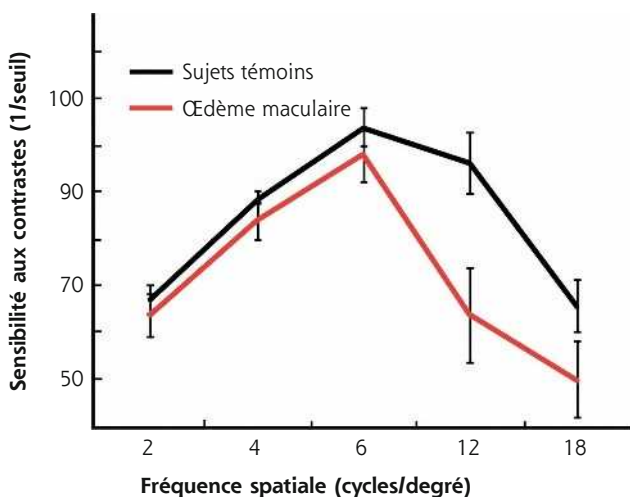


Fig. 5-21 Retentissement de l'œdème maculaire sur la sensibilité au contraste d'après Valentincic et al. [12].

[11] Lasa MS, Dattiles MB 3rd, Podgor MJ, et al. Contrast and glare sensitivity. Association with the type and severity of the cataract. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 1045-9.
 [12] Valentincic NV, Berendschot TT, Hawlina M, et al. Effect of tinted optical filters on visual acuity and contrast sensitivity in patients with inflammatory cystoid macular edema. *Retina* 2007 ; 27 : 483-9.
 [13] Keane PA, Patel PJ, Ouyang Y, et al. Effects of retinal morphology on contrast sensitivity and reading ability in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 5431-7.
 [14] Preti RC, Ramirez LM, Pimentel SL, et al. Single intravitreal bevacizumab injection effects on contrast sensitivity in macular edema from branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol* 2012 ; 75 : 29-32.
 [15] Pearce E, Sivaprasad S, Chong NV. Factors affecting reading speed in patients with diabetic macular edema treated with laser photocoagulation. *PLoS One* 2014 ; 9 : e105696.
 [16] Ginsburg AP, Cheetham JK, DeGryse RE, et al. Effects of flurbiprofen and indomethacin on acute cystoid macular edema after cataract surgery : functional vision and contrast sensitivity. *J Cataract Refract Surg* 1995 ; 21 : 82-92.

I Micropérimétrie

P. KOEHRER

L'essentiel

- ▶ La micropérimétrie est une exploration fonctionnelle permettant de mesurer la sensibilité rétinienne sur des zones prédéterminées de la rétine centrale, indépendamment de la fixation, grâce à des systèmes d'*eyetracking*.
- ▶ Elle permet d'établir des corrélations anatomofonctionnelles dans les pathologies rétiniennes médicales et chirurgicales et de mieux approcher la perception visuelle des patients.

La quantification du champ visuel est un élément indispensable pour obtenir un examen ophtalmologique complet. L'évaluation clinique de la fonction maculaire par la mesure de l'acuité visuelle est insuffisante puisqu'elle reflète uniquement la sensibilité fovéolaire, et non celle de la rétine paracentrale, pourtant utile à la plupart des activités, dont la lecture. Par ailleurs, la mesure de l'acuité visuelle ne permet pas de rendre compte de la présence de microscotomes influençant le confort visuel. L'étude du champ visuel central en périmétrie statique automatisée est souvent prise en défaut dans les pathologies maculaires puisqu'elle suppose une fixation stable et centrée sur la fovéa. La micropérimétrie mesure la sensibilité rétinienne centrale et paracentrale en la corrélant au fond d'œil testé et à ses éventuelles altérations anatomiques. Elle nécessite un contrôle continu du fond d'œil au cours de l'examen. Cet examen permet en outre de localiser le point de fixation sur la macula, d'étudier sa stabilité et son éventuelle excentricité. Le terme de micropérimétrie, également appelée en anglais *fundus correlated perimetry*, ne réfère donc pas à la taille des stimuli, équivalents à ceux de la périmétrie de Goldmann, ni à l'étendue du champ visuel étudié pouvant atteindre jusqu'à 20°, mais à la capacité de mettre en relation structure et fonction.

■ DIFFÉRENTES PLATES-FORMES DE MICROPÉRIMÉTRIE

La première plate-forme de micropérimétrie est le *scanning laser ophthalmoscopy* (SLO 101®, Rodenstock, Ottobrun, Allemagne) qui utilise deux sources laser, l'une hélium-néon (632,8 nm) pour l'illumination de fond et la projection des stimuli, l'autre infrarouge en confocal (780 nm) pour l'acquisition de l'image rétinienne. Le champ maximal d'étude est de 33 × 21°. La correction des mouvements oculaires est réalisée manuellement au cours de l'examen en l'absence d'*eyetracker*. Cette plate-forme n'est désormais plus disponible à la vente [1].

La deuxième plate-forme de micropérimétrie est le *micro perimeter 1* (MP1®, Nidek Instruments Inc., Padova, Italie), différent d'un SLO, où l'image du fond d'œil est acquise par une caméra infrarouge et la micropérimétrie réalisée à l'aide d'un écran à cristaux liquides. Un *eyetracker* compense les mouvements oculaires toutes les 40 ms au cours de l'examen, permettant de positionner les stimuli sur une localisation prédéfinie de la rétine. Dans la plupart des études, la périmétrie est réalisée avec un stimulus Goldmann III et une stratégie 4-2-1 après une adaptation à l'obscurité de 5 minutes. L'examen dure en moyenne 10 minutes. L'acquisition d'une photographie en couleurs du fond d'œil superposée aux résultats de micropérimétrie est possible. Une fonction de suivi automatique permet, au cours d'examens successifs, de mesurer l'évolution de la sensibilité de localisations rétiniennes,

indépendamment des modifications de la fixation. En outre, le logiciel autorise la superposition des résultats sur des images issues d'autres appareils tels le Heidelberg Retina Angiograph® (HRA®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) et propose des tests spécifiques de fixation et de lecture [1, 2]. Enfin, Deak et al. ont réussi à mettre en corrélation la photographie en couleurs du fond d'œil avec les résultats micropérimétriques et le *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT) maculaire Cirrus® (Zeiss Meditec, Dublin, CA, États-Unis) grâce au logiciel Research Browser 3.0® (Zeiss Meditec, Dublin, CA, États-Unis) [3].

Une plate-forme plus récente, OPKO/OTI® (Miami, FL, États-Unis), combine le SD-OCT/SLO et un micropérimètre doté d'un *eyetracker*. Cette dernière plate-forme a pour avantage de fournir une image SLO du fond d'œil en haute définition en continu au cours de l'examen, permettant un *eyetracking* précis fondé sur des points de repère vasculaires. Par ailleurs, le focus et la répétition du test au niveau de certains points sont complètement automatisés, au contraire du MP1®.

La dernière plate-forme est le système MAIA® (Centervue, Padova, Italie) combinant une image SLO du fond d'œil avec une périmétrie statique et un *eyetracker* 25 Hz. À ce jour, peu d'études rapportent son utilisation. Les premiers résultats indiquent une bonne reproductibilité des mesures chez des sujets sains [4].

■ VALEURS NORMATIVES EN MICROPÉRIMÉTRIE

Les résultats obtenus avec les différentes plates-formes de micropérimétrie ne sont pas directement comparables entre eux [5]. Sabates et al. ont établi des valeurs normatives en micropérimétrie OPKO/OTI® en mesurant la sensibilité rétinienne chez 169 patients entre 21 et 85 ans, ayant une acuité visuelle d'au moins 20/25 et indemnes de toute pathologie ophtalmologique ou générale. L'examen était réalisé après dilatation pupillaire (tropicamide 1 % et phénylnéphrine 2,5 %) comme dans les études cliniques. L'examen était réalisé avec un *polar pattern* 3, c'est-à-dire par 28 points répartis sur trois cercles centrés sur la fovéa de 0,7, 2 et 3,4 mm de diamètre respectivement. La sensibilité rétinienne moyenne était de 17,9 ± 1,2 dB et la sensibilité fovéolaire moyenne était de 19,7 ± 0,7 dB. Il n'y avait pas de différence significative entre les classes d'âge, excepté chez les patients de plus de 70 ans, en rapport avec l'opacification cristallinienne [6].

■ APPORT DE LA MICROPÉRIMÉTRIE DANS LES PATHOLOGIES RÉTINIENNES MÉDICALES

MACULOPATHIE DIABÉTIQUE (fig. 5-22)

La micropérimétrie a permis de mettre en évidence des altérations fonctionnelles maculaires à des stades infracliniques de maculopathie, en montrant une diminution significative de la sensibilité maculaire chez des patients diabétiques asymptomatiques sans rétinopathie ni maculopathie par rapport à des témoins [7]. Récemment, ces résultats ont été corroborés chez des patients diabétiques asymptomatiques sans maculopathie mais présentant une rétinopathie non proliférante par rapport à des témoins diabétiques sans rétinopathie [8].

Lors de maculopathies patentes, plusieurs études ont montré des corrélations entre la sensibilité rétinienne et l'acuité visuelle chez des patients présentant un œdème maculaire cliniquement significatif (OMCS) [9, 10]. Par ailleurs, Vujosevic et al. ont montré, dans les OMCS, une corrélation inverse entre l'épaisseur rétinienne en OCT et la sensibilité rétinienne dans les 6000 µm

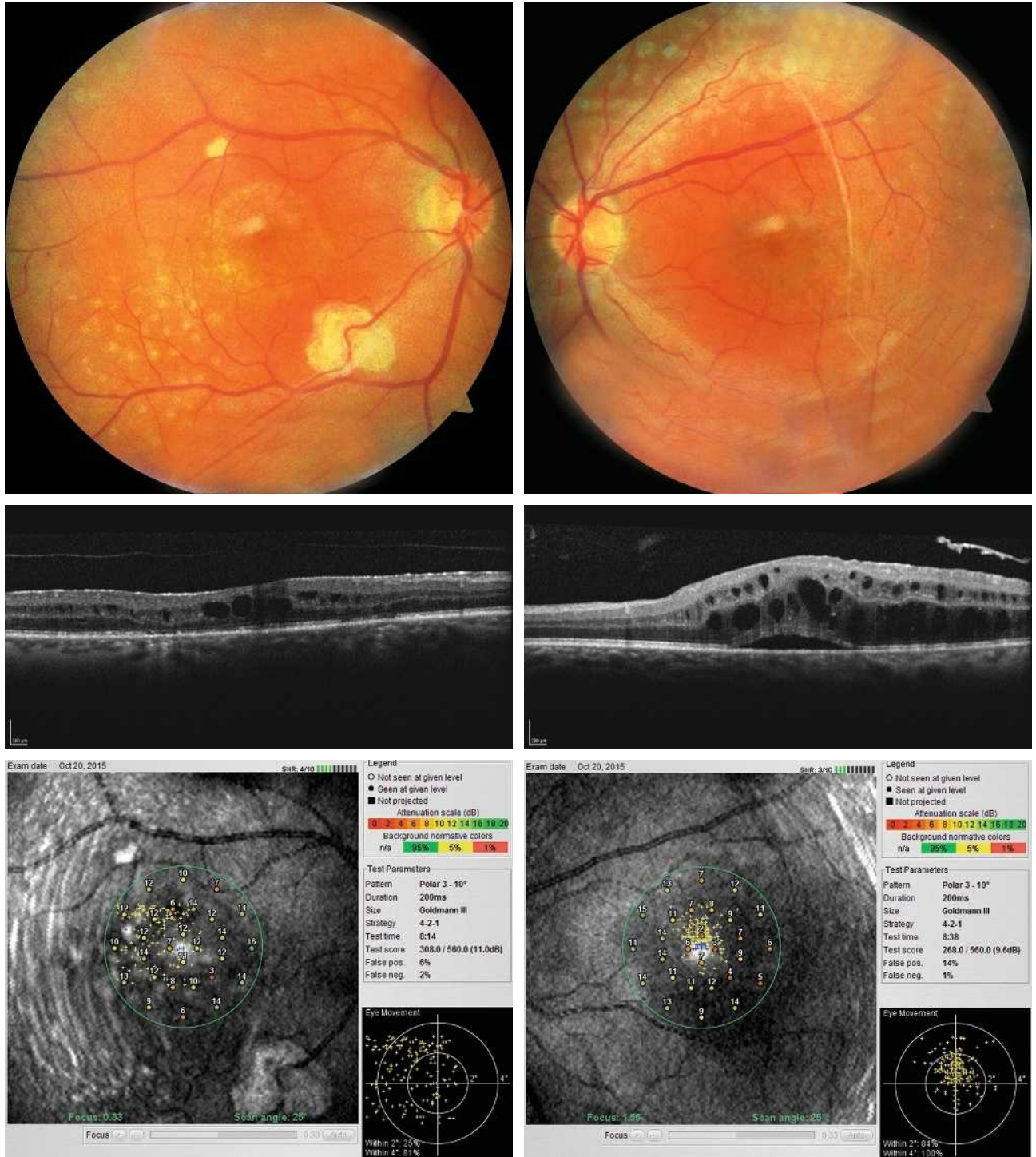


Fig. 5-22 Micropérimétrie d'un patient diabétique présentant un OM chronique bilatéral.

Patient de 78 ans pseudophaque. Clichés en couleurs OD (a) et OG (b). Examen par SD-OCT OD (c) et OG (d). Relevés micropérimétriques OPKO/OTI® des 10° centraux OD (e) et OG (f). Du côté gauche, on note une récursive récente de l'œdème maculaire en temporal affectant la fovéa. La fixation est plus stable, la sensibilité rétinienne est préservée en région interpapillomaculaire non affectée par l'œdème.

a
b
c
d
e
f

centraux, avec une diminution de 0,83 dB à chaque fois que l'épaisseur rétinienne augmente de 10 % par rapport à sa valeur normale [10] ; ces résultats ont été confirmés par Hatet et al. [11]. En corrélant micropérimétrie (MP1®) et SD-OCT maculaire, Deak et al. ont montré que les lésions d'apparition tardive (kystes de la couche nucléaire externe $\geq 200 \mu\text{m}$ et décollement séreux rétinien) entraînaient une plus grande baisse de sensibilité rétinienne par rapport aux lésions précoces (kystes de la couche nucléaire

interne) [3]. La corrélation avec l'angiographie à la fluorescéine a permis de mettre en évidence des microscotomes absolus en regard des zones de non-perfusion capillaire [12]. Au cours des OMCS, la corrélation avec le cliché en autofluorescence a montré une altération plus importante de la sensibilité rétinienne en regard des zones d'hyper-autofluorescence, traduisant la présence d'un œdème maculaire cystoïde (OMC) dans 90 % des cas. L'hyper-autofluorescence pourrait être liée à l'accumulation de

lipofuscine dans la microglie activée (stress oxydatif) ou au déplacement du pigment maculaire par les kystes entraînant un effet fenêtre vers l'épithélium pigmentaire [13]. L'étude de la fixation au cours des OMCS donne des résultats contradictoires, certains auteurs rapportant une fixation majoritairement excentrée et instable [14, 15], au contraire d'autres [11, 16]. La principale raison semble être une durée d'évolution non comparable des œdèmes maculaires (OM) entre les différentes études. Le seul facteur anatomique identifié influençant la fixation est la présence d'exsudats secs centraux [17].

La micropérimétrie a été utilisée au cours du traitement des OM dans la LUCIDATE Study comparant l'efficacité du ranibizumab intravitréen à celle du grid maculaire et montrant un gain de sensibilité plus important dans le groupe traité par *anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) [18]. L'utilisation de la micropérimétrie associée à des corrélations en SD-OCT, dans les différents secteurs maculaires au cours du suivi sous ranibizumab, a permis de mettre en évidence des fortes corrélations entre la résorption des kystes des couches nucléaires externe ($\geq 200 \mu\text{m}$) et interne et le gain de sensibilité rétinienne [19]. Lors du traitement par acétonide de triamcinolone, il a été mis en évidence une amélioration significative de la fixation et de la sensibilité maculaire lors des trois premiers mois [20].

ŒDÈME MACULAIRE AU COURS DES OCCLUSIONS VEINEUSES

Plusieurs études ont montré des corrélations entre la sensibilité rétinienne en micropérimétrie, l'épaisseur rétinienne et le volume rétinien en OCT au cours des occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR) [21] et des occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR) [22]. Toutefois, au cours des OBVR, la corrélation entre sensibilité rétinienne et épaisseur rétinienne dans les différents secteurs maculaires était plus forte que celle entre acuité visuelle (AV) et épaisseur rétinienne moyenne [22].

L'intérêt de la micropérimétrie dans les essais thérapeutiques a été montré par Kriechbaum, qui, au cours du traitement de l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétinienne (OVR) par bévacizumab, a rapporté une diminution significative de la taille des scotomes absolus de $21,4 \pm 21\%$ du champ visuel testé (12° centraux) à $6,4 \pm 11\%$ à 6 mois, mais aussi une augmentation significative de la sensibilité rétinienne au cours des 12 mois de suivi [23]. La taille, le nombre des scotomes et la sensibilité rétinienne moyenne étaient corrélés à l'épaisseur maculaire centrale et moyenne mais aussi à l'AV. D'autres études ont rapporté des résultats anatomofonctionnels comparables avec le ranibizumab [24] et les corticostéroïdes : acétonide de triamcinolone [25, 26] et Ozurdex® [27]. L'utilisation de la micropérimétrie dans le suivi après implantation d'Ozurdex® a permis de montrer la récurrence précoce infraclinique de l'œdème maculaire, avec une diminution de la sensibilité rétinienne moyenne des 10° centraux (40 points) dès le 3^e mois, contrastant avec un gain de sensibilité rétinienne moyenne centrale (8 points), d'AV et de vitesse de lecture conservés jusqu'au 4^e mois, et traduisant une détérioration périphérique de la barrière hémato-rétinienne interne avant d'être centrale [27]. Récemment, Querques et al. ont confirmé ces résultats ; ils ont montré de plus des corrélations négatives entre la sensibilité rétinienne et l'épaisseur des couches externes et internes de la rétine, suggérant ainsi la nécessité d'un retraitement avant 6 mois afin d'éviter l'apparition de lésions irréversibles [28]. Certaines séries n'ont pas mis en évidence de corrélation entre le gain d'AV, de sensibilité rétinienne et les paramètres morphologiques en OCT [29]. L'explication la plus probable est la durée importante d'évolution des œdèmes maculaires avant traitement dans ces études.

CONCLUSION

La micropérimétrie est une exploration évaluant la fonction maculaire globale des patients, permettant d'approcher ainsi, de façon objective, la perception visuelle de ces derniers. La corrélation de plus en plus fine des résultats de la micropérimétrie avec des explorations anatomiques leur ajoute une dimension fonctionnelle indispensable à la compréhension des pathologies rétinienne médicales et chirurgicales.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rohrschneider K, Bultmann S, Springer C. Use of fundus perimetry (micropérimétrie) to quantify macular sensitivity. *Prog Retin Eye Res* 2008 ; 27 : 536-48.
- [2] Springer C, Bultmann S, Volcker HE, Rohrschneider K. Fundus perimetry with the Micro Perimeter 1 in normal individuals : comparison with conventional threshold perimetry. *Ophthalmology* 2005 ; 112 : 848-54.
- [3] Deak GG, Bolz M, Ritter M, et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 6710-4.
- [4] Molina-Martin A, Pinero DP, Perez-Cambrodi RJ. Reliability and intersession agreement of micropérimétrie and fixation measurements obtained with a new micropérimétrie in normal eyes. *Curr Eye Res* 2015 ; 1-10.
- [5] Rohrschneider K, Springer C, Bultmann S, Volcker HE. Micropérimétrie--comparison between the micro perimeter 1 and scanning laser ophthalmoscope--fundus perimetry. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 139 : 125-34.
- [6] Sabates FN, Vincent RD, Koulen P, et al. Normative data set identifying properties of the macula across age groups : integration of visual function and retinal structure with micropérimétrie and spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2011 ; 31 : 1294-302.
- [7] Nittala MG, Gella L, Raman R, Sharma T. Measuring retinal sensitivity with the micropérimétrie in patients with diabetes. *Retina* 2012 ; 32 : 1302-9.
- [8] De Benedetto U, Querques G, Lattanzio R, et al. Macular dysfunction is common in both type 1 and type 2 diabetic patients without macular edema. *Retina* 2014 ; 34 : 2171-7.
- [9] Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, et al. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related micropérimétrie to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye (Lond)* 2006 ; 20 : 805-9.
- [10] Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, et al. Diabetic macular edema : correlation between micropérimétrie and optical coherence tomography findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006 ; 47 : 3044-51.
- [11] Hatfeg E, Colantuoni E, Wang J, et al. The relationship between macular sensitivity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 152 : 400-5.e2.
- [12] Unoki N, Nishijima K, Sakamoto A, et al. Retinal sensitivity loss and structural disturbance in areas of capillary nonperfusion of eyes with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 144 : 755-60.
- [13] Vujosevic S, Casciano M, Pilotto E, et al. Diabetic macular edema : fundus autofluorescence and functional correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 442-8.
- [14] Carpineto P, Ciancaglini M, Di Antonio L, et al. Fundus micropérimétrie patterns of fixation in type 2 diabetic patients with diffuse macular edema. *Retina* 2007 ; 27 : 21-9.
- [15] Kube T, Schmidt S, Toonen F, et al. Fixation stability and macular light sensitivity in patients with diabetic maculopathy : a micropérimétrie study with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmologica* 2005 ; 219 : 16-20.
- [16] Vujosevic S, Pilotto E, Bottega E, et al. Retinal fixation impairment in diabetic macular edema. *Retina* 2008 ; 28 : 1443-50.
- [17] Midena E, Vujosevic S. Micropérimétrie in diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol* 2011 ; 25 : 131-5.
- [18] Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157 : 960-70.
- [19] Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol* 2013 ; 91 : e529-536.
- [20] Grenga P, Lupo S, Domanico D, Vingolo EM. Efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide in long standing diabetic macular edema : a micropérimétrie and optical coherence tomography study. *Retina* 2008 ; 28 : 1270-5.
- [21] Noma H, Mimura T, Shimada K. Retinal function and morphology in central retinal vein occlusion with macular edema. *Curr Eye Res* 2013 ; 38 : 143-9.
- [22] Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Functional-morphologic correlates in patients with branch retinal vein occlusion and macular edema. *Retina* 2011 ; 31 : 2102-8.
- [23] Kriechbaum K, Prager F, Geitzenauer W, et al. Association of retinal sensitivity and morphology during antiangiogenic treatment of retinal vein occlusion over one year. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 2415-21.
- [24] Mylonas G, Sacu S, Dunavoelgyi R, et al. Response of retinal sensitivity to ranibizumab treatment of macular edema after acute branch retinal vein occlusion. *Retina* 2013 ; 33 : 1220-6.
- [25] Noma H, Mimura T. Macular sensitivity and morphology after intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol* 2012 ; 6 : 1901-6.
- [26] Senturk F, Ozdemir H, Karacorlu M, et al. Retinal sensitivity improvement after intravitreal triamcinolone acetonide injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 2013 ; 61 : 3-7.

[27] Winterhalter S, Vom Brocke GA, Klamann MK, et al. Monthly microperimetry (MP1) measurement of macular sensitivity after dexamethasone implantation (Ozurdex) in retinal vein occlusions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 ; 253 : 1873-82.

[28] Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function. *Retina* 2014 ; 34 : 330-41.

[29] Winterhalter S, Lux A, Maier AK, et al. Microperimetry as a routine diagnostic test in the follow-up of retinal vein occlusion ? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012 ; 250 : 175-83.

Électrophysiologie, à l'exclusion de l'électrorétinogramme multifocal

I. Audo

L'essentiel

- L'électrophysiologie visuelle est une méthode d'évaluation objective de la fonction visuelle, qui nécessite une bonne fixation du patient.
- Les protocoles standards ont été définis par l'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV).
- Toute réponse altérée aux potentiels évoqués visuels (PEV) damiers doit être complétée par un test de fonction maculaire.
- L'électrorétinogramme (ERG) permet de tester essentiellement la fonction rétinienne périphérique.
- Le *pattern* ERG fournit des informations sur la fonction maculaire ainsi que sur celle des cellules ganglionnaires issues de la macula.
- L'électro-oculogramme (EOG) reflète la fonction globale du couple épithélium pigmenté rétinien–photorécepteurs de façon indissociable.

L'électrophysiologie visuelle repose sur l'enregistrement d'une réponse visuelle à une stimulation lumineuse. Il s'agit d'une méthode d'évaluation objective de la fonction visuelle, à condition que le sujet testé fixe correctement la stimulation, par opposition aux tests psychophysiques (acuité visuelle, périmétrie, vision des couleurs et des contrastes) qui nécessitent la participation active du sujet. Dans ce sens, l'électrophysiologie prend toute sa place dans l'exploration d'une baisse d'acuité visuelle inexplicée et notamment dans le diagnostic différentiel d'une baisse d'acuité visuelle non organique.

De plus, l'électrophysiologie est un outil essentiel pour préciser le diagnostic de certaines pathologies et permet d'apporter des éléments pronostiques, en complément d'autres examens paracliniques, dans le cas de neuropathies optiques, de maculopathies ou d'atteintes rétinienne globales ; elle a cependant un intérêt limité dans l'œdème maculaire. En revanche, l'électrophysiologie prend toute sa place dans le cadre de protocoles de recherche du fait des indicateurs objectifs qu'elle fournit, ou comme outil de diagnostic différentiel d'autres lésions kystiques maculaires rentrant notamment dans le cadre de dystrophies rétinienne (voir chapitre 14.4).

Dans un souci d'uniformisation et de reproductibilité, la Société internationale d'électrophysiologie (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision [ISCEV]) a établi depuis les années 1980 des protocoles standard, révisés tous les 4 ans, définissant les conditions et réponses minimums pour un diagnostic précis. Tout enregistrement devra donc inclure au moins l'enregistrement des réponses selon ces standards.

■ POTENTIELS ÉVOQUÉS VISUELS

(fig. 5-23) [1]

Les potentiels évoqués visuels (PEV) permettent d'évaluer l'ensemble des voies visuelles, de la partie antérieure de l'œil jusqu'au cortex visuel. Ils sont réalisés selon des conditions précises (encadré 5-1). La projection de la stimulation par damiers, en particulier, se fait au niveau maculaire et nécessite une bonne correction optique, une transparence des milieux et un fonctionnement maculaire normal pour la genèse correcte du signal au niveau du cortex visuel. On conçoit donc que toute anomalie sur l'axe visuel

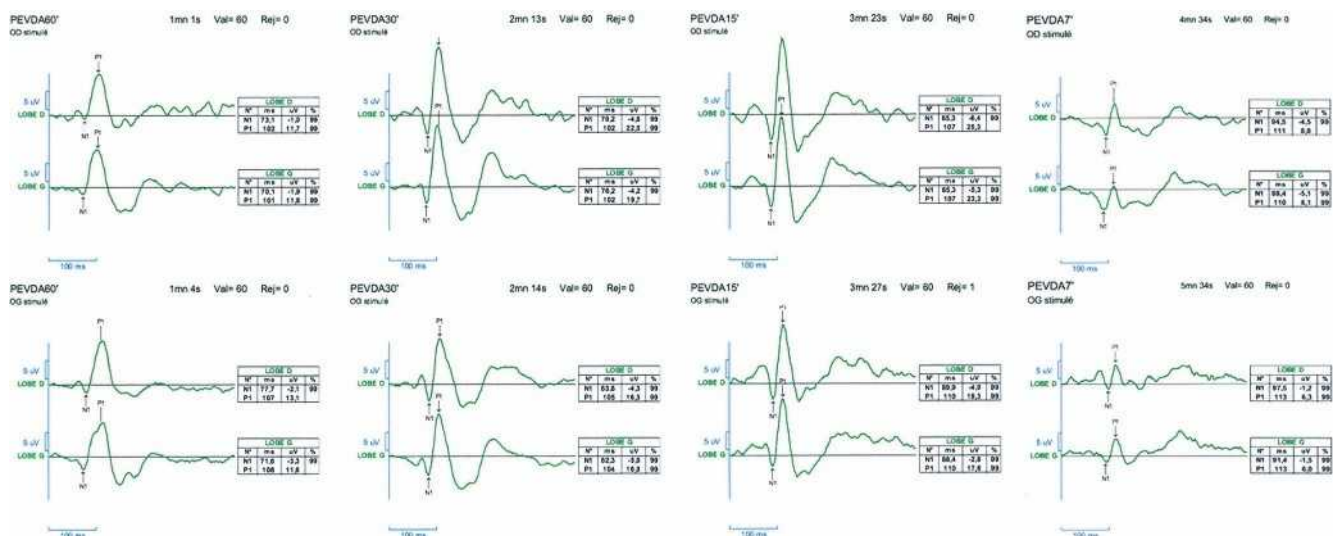


Fig. 5-23 Potentiels évoqués visuels par damiers.

Réponses normales issues de l'œil droit (OD, tracés du haut) et de l'œil gauche (OG, tracés du bas) après stimulation par les damiers de taille 60', 30', 15' et 7'. On note l'aspect bien structuré des réponses, sans asymétrie franche entre les deux hémisphères et entre les deux yeux avec une onde P100 de temps de culmination normal (compris entre 100 et 115 ms).

peut modifier les réponses. De même, toute atteinte de la fonction maculaire, et notamment la présence d'un œdème maculaire, modifiera la réponse des PEV de façon non spécifique. Ainsi, toute réponse altérée aux PEV damiers devra être complétée par un test de fonction maculaire – ERG damiers (voir ci-dessous) ou ERG multifocal (voir plus loin) – qui permettra, en cas de baisse d'acuité visuelle non expliquée par un trouble réfractif ou des milieux, de distinguer une atteinte maculaire d'une dysfonction du nerf optique ou des voies rétinochiasmiques. De plus, en fonction de la taille des damiers, les stimulations vont solliciter différemment la résolution maculaire. Ainsi, en cas de lésions fovéolaires comme un trou maculaire, les réponses aux damiers de petite définition (15 minutes d'angle voire 7 minutes d'arc) seront altérées plus sélectivement que les réponses aux damiers 60 minutes d'arc [2]. Il n'existe cependant pas d'étude récente de corrélation entre la taille de la lésion maculaire, documentée par les nouvelles techniques d'imagerie rétinienne haute résolution, et les altérations des réponses aux PEV en fonction de la taille des damiers testés. Les réponses aux flashes sont en revanche plus grossières et peu modifiées par une altération sélective de la fonction maculaire.

Encadré 5-1

Conditions de réalisation des PEV

- Réalisation sans dilatation pupillaire, en monoculaire.
- Stimulations présentées devant le patient de façon soit structurée (échiquier fait de damiers noir et blanc alternants dont la taille varie – tailles de 60, 30 et 15 minutes d'arc, voire 7 minutes d'arc), soit par flashes.
- Électrodes de recueil du signal posées de part et d'autre des deux hémisphères au niveau du cortex occipital.

■ ÉLECTRORÉTINOGRAMME GLOBAL OU GRAND CHAMP (fig. 5-24) [3]

Cet examen permet de tester la fonction rétinienne globale avec une contribution de l'aire maculaire négligeable. Il répond à des conditions de réalisation précises (encadré 5-2). Il teste essentiellement la fonction rétinienne périphérique et n'est donc pas un test pour juger de la fonction maculaire [4]. Ainsi, il ne sera pas ou peu modifié en cas d'œdème restreint à la macula, mais peut être indiqué dans le diagnostic de rétinopathie associant kystes maculaires et atteinte rétinienne périphérique. En particulier, il prend toute sa place en cas de suspicion de dystrophie rétinienne (voir chapitre 14.4) et documente séparément la fonction des bâtonnets par rapport à celle des cônes, et celle de la rétine externe par rapport à celle de la rétine interne.

■ ÉLECTRORÉTINOGRAMME DAMIER OU PATTERN ERG (fig. 5-25) [5]

Cet examen fournit des informations sur la fonction maculaire ainsi que sur la fonction des cellules ganglionnaires en provenance de la macula. Il s'enregistre comme l'ERG global mais sans dilatation pupillaire, avec une réfraction optimale et en monoculaire en cas de strabisme. La stimulation consiste en un échiquier noir et blanc, alternant, identique à celui employé pour enregistrer les PEV damiers. La réponse générée consiste en une déflexion négative inconstante (N35), puis une déflexion positive P50 suivie d'une déflexion négative N95 (fig. 5-25). La N95 a son origine dans les cellules ganglionnaires. La P50 a son origine pour 70 % au

Encadré 5-2

Conditions de réalisation de l'ERG

- Dilatation pupillaire, en binoculaire, à l'aide d'une électrode de recueil cornéenne.
- Stimulations par flashes achromatiques générés par une coupole.
- Début de l'examen après au moins 20 minutes d'adaptation à l'obscurité totale.
- Aucune illumination rétinienne préalable (imagerie rétinienne) dans la journée.
- Enregistrement de six réponses différentes [3], quatre dans les conditions d'adaptation à l'obscurité (scotopiques) et deux après adaptation à un fond lumineux de 30 cd/m² pendant au moins 10 minutes (photopiques) :
 1. réponse scotopique à un flash de 0,01 cd.s/m² (*dark adapted 0.01 ERG*) ;
 2. réponse scotopique à un flash de 3 cd.s/m² (*dark adapted 3.0 ERG*) ;
 3. réponse scotopique à un flash de 10 cd.s/m² (*Dark adapted 10.0 ERG*) ;
 4. potentiels oscillatoires, en réponse à un flash de 3 cd.s/m² en modifiant la bande passante de recueil du signal (*dark adapted 3.0 oscillatory potentials*) ;
 5. réponse photopique à un flash de 3 cd.s/m² (*light adapted 3.0 ERG*) ;
 6. réponse photopique à un flash de 3 cd.s/m² avec une fréquence de 30 Hz (*light adapted 30 Hz*).

niveau des cellules ganglionnaires et pour 30 % une origine plus proximale, au niveau des photorécepteurs maculaires. Le *pattern ERG* (PERG) est donc une méthode de choix pour distinguer une atteinte des photorécepteurs maculaires (altération de la P50 et proportionnellement de la N95) d'une atteinte primitive des fibres ganglionnaires (ex. : atrophie optique dominante), avec conservation de la P50 (toutefois diminuée en amplitude et de temps de culmination raccourci) concomitante à une disparition de la N95. La plupart des maculopathies entraînent une diminution d'amplitude mais une conservation du temps de culmination de la P50. En revanche, un signe relativement spécifique d'œdème maculaire, également retrouvé en cas de chorioretinite séreuse centrale, est l'allongement du temps de culmination de la P50 [6]. Cependant, contrairement à l'ERG multifocal, le PERG documente la fonction maculaire globale mais ne fournit pas une cartographie de l'électrogénèse maculaire.

■ ÉLECTRO-OCULOGRAMME (fig. 5-26) [7]

Cet examen reflète la fonction globale du couple épithélium pigmenté rétinien (EPR)–photorécepteurs (essentiellement bâtonnets) : la fonction des deux types cellulaires par l'électro-oculogramme (EOG) n'étant pas dissociable, devant tout EOG anormal il faut enregistrer l'ERG global avant de conclure à une altération isolée de la fonction de l'EPR. De même, si un ERG est altéré avec une dysfonction des bâtonnets, l'EOG sera aussi altéré du fait de cette dernière. L'EOG tire son principe du fait que, grâce aux pompes ioniques de l'épithélium et des échanges avec les photorécepteurs, l'œil est un dipôle dont la valeur va varier entre l'obscurité et la lumière (encadré 5-3). Le rapport d'Arden est mesuré en pourcentage entre la valeur la plus haute à la lumière et la valeur la plus basse à l'obscurité (en général supérieure à 120 à 150 % selon les laboratoires).

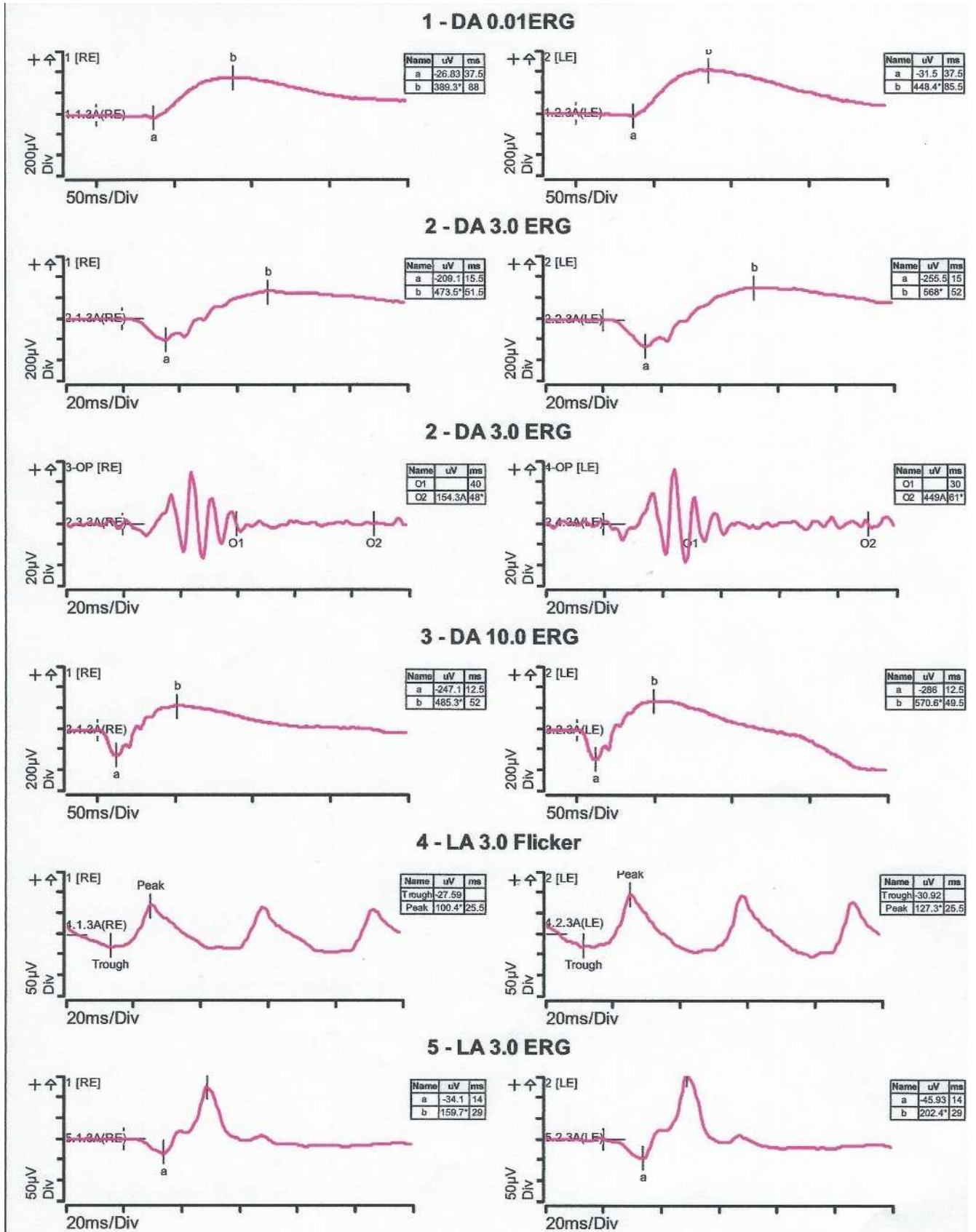


Fig. 5-24 ERG champ total selon les recommandations standard de l'ISCEV.

Quatre réponses sont enregistrées : après 20 minutes d'adaptation à l'obscurité (DA : *dark adapted*) ; en réponse à un flash standard de 0,01 cd.s/m² (DA 0.01 ERG) ; en réponse au flash standard de 3 cd.s/m² (DA 3.0 ERG, avec un deuxième enregistrement avec la même intensité du flash mais en modifiant la bande passante de recueil du signal pour analyse des potentiels oscillatoires ou OP) ; en réponse à un flash de 10 cd.s/m² (DA 10.0 ERG). Après 10 minutes d'adaptation à la lumière (LA : *light adaptation*), deux réponses sont enregistrées après stimulation par le flash standard de 3 cd.s/m² présenté à une fréquence de 30 Hz (LA 3.0 Flicker) et à une fréquence de 0,2/s (LA 3.0 ERG).

Les indications de l'EOG sont très limitées et restreintes actuellement aux suspicions de maladie de Best, au syndrome d'AZOOR (*acute zonal outer retinopathy*) ou au suivi des corps étrangers métalliques intra-oculaires. Ainsi, concernant les rétinopathies associées à des kystes maculaires, l'EOG est indiqué essentiellement en cas de suspicion de bestrophinopathie (voir chapitre 14.4).

Encadré 5-3

Conditions de réalisation de l'EOG

- Dilatation pupillaire.
- Électrodes cutanées placées au niveau des canthi internes et externes avec un stimulateur sous la forme d'une coupole.
- Patient placé dans l'obscurité et instruit à faire des saccades régulières en suivant une cible placée dans la coupole puis le fond de celle-ci est illuminée.

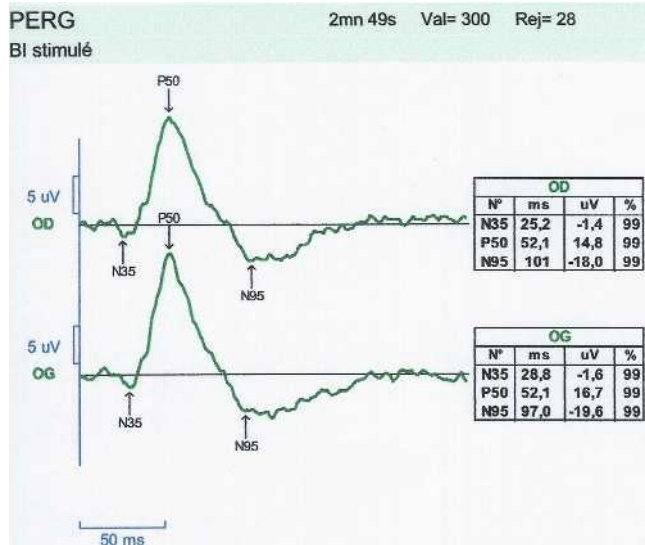
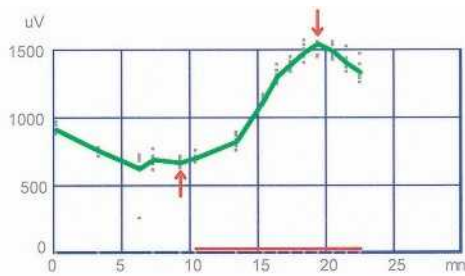


Fig. 5-25 ERG damiers ou pattern ERG.

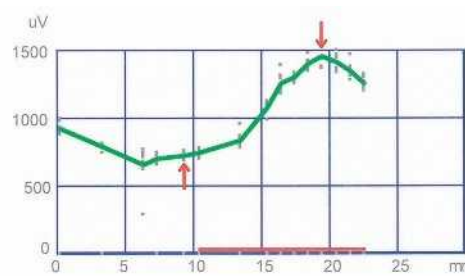


OD

minimum = 672uV

maximum = 1542uV

rapport de ARDEN = 229%



OG

minimum = 721uV

maximum = 1454uV

rapport de ARDEN = 202%

Fig. 5-26 EOG.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Odom JV, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). Doc Ophthalmol 2010 ; 120 : 111-9.
 [2] Kato M, Nakagami T, Watanabe I. Visual evoked potentials in macular hole. Doc Ophthalmol 1991 ; 76 : 341-9.
 [3] McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). Doc Ophthalmol 2015 ; 130 : 1-12.
 [4] Holopigian K, Seiple W, Lorenzo M, Carr R. A comparison of photopic and scotopic electroretinographic changes in early diabetic retinopathy. Investigative Ophthalmology & Visual Science 1992 ; 33 : 2773-80.

[5] Bach M, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG) : 2012 update. Doc Ophthalmol 2013 ; 126 : 1-7.
 [6] Eckstein MB, Spalton DJ, Holder G. Visual loss from central serous retinopathy in systemic lupus erythematosus. British J Ophthalmol 1993 ; 77 : 607-9.
 [7] Marmor MF, Brigell MG, McCulloch DL, et al. ; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical electro-oculography (2010 update). Doc Ophthalmol 2011 ; 122 : 1-7.

Électrorétinogramme multifocal

I. MEUNIER, S. MAJZOUB

L'essentiel

- L'électrorétinogramme multifocal (ERGMf) permet une cartographie sélective et objective de la fonction des cônes des dix degrés maculaires.
- Cet examen teste majoritairement la réponse locale de la rétine interne de la zone maculaire.
- Un mauvais fonctionnement des cônes se traduit par une diminution des amplitudes et/ou une augmentation des latences dans la zone atteinte.
- Dans les œdèmes maculaires, la diminution du pic fovéolaire est fonction de la baisse d'acuité visuelle et de la durée de l'œdème.
- L'ERGMf montre une atteinte précoce chez les patients diabétiques avant même l'apparition des signes de rétinopathie.
- L'ERGMf a été détrôné par le couple SD-OCT–champ visuel dans l'œdème maculaire.

Développé par Sutter et Tran en 1991, l'électrorétinogramme multifocal (ERGMf) est le seul examen avec le *pattern* ERG qui permet une cartographie sélective et objective de la fonction des cônes de cinq régions concentriques centrales des dix degrés maculaires, alors que l'ERG champ total peut être normal et que le champ visuel reste un examen subjectif.

L'ERGMf a pris une place importante dans le bilan fonctionnel des baisses d'acuité visuelle à fond d'œil normal. Il permet de différencier une maculopathie dite occulte d'une neuropathie optique quand il existe un scotome central ou centro-cæcal avec un ERG flash normal et des PEV damiers altérés. Il est nécessaire dans le dépistage de lésions maculaires infracliniques, en particulier dans la surveillance des antipaludéens de synthèse. Il trouve aussi un intérêt dans les baisses d'acuité visuelle dites non organiques ou psychogènes, avec un ERG et des PEV damiers normaux, afin de prouver l'absence de maculopathie occulte sous-jacente. À l'inverse, quelle peut être la place de l'ERGMf quand

la macula est altérée, notamment dans la rétinopathie diabétique ou dans les occlusions veineuses rétinienne compliquées ou non d'un œdème maculaire ?

■ RÈGLES DE RÉALISATION ET D'INTERPRÉTATION DE L'ERGMF

Selon les critères de l'ISCEV (2008), le patient doit être dilaté, porter la correction (équivalent sphérique de la correction optimale + 3) et avoir une fixation stable. Ainsi, il est difficilement réalisable avant l'âge de 8 ans et en cas de troubles des fonctions supérieures. L'examen est réalisé en ambiance photopique, après une adaptation d'au moins 10 minutes à la lumière. La stimulation et l'enregistrement se font en monoculaire. Un verre convexe de forte puissance (+ 12) est placé devant l'œil non stimulé afin de pénaliser la vision sans désadapter l'œil à la lumière. Ce n'est que si le patient a des difficultés de fixation qu'on devra occulter cet œil. Les scotomes centraux rendent la fixation difficile. Il faut faire fixer en binoculaire ou demander au patient de regarder droit devant et le lui rappeler régulièrement. Ce dernier point est à retenir dans les cas de rétinopathie diabétique ou d'occlusions veineuses.

Le signal généré par les stimulations hexagonales ou petit ERG focal est composé d'une première onde négative N1 qui correspond à l'hyperpolarisation des cellules bipolaires « OFF » et l'hyperpolarisation des cônes. Elle est suivie d'une onde positive P1 : probable retour à l'état de base des cellules bipolaires « OFF » et la dépolarisation des cellules bipolaires « ON » des cônes. Enfin, la courbe se termine par une onde négative N2 dont l'origine est mal connue. Cet examen teste donc majoritairement la réponse locale de la rétine interne de la zone maculaire (fonctionnement des cônes maculaires et des cellules bipolaires « ON » et « OFF » auxquelles ils sont reliés) (fig. 5-27).

Au-delà des réponses élémentaires, on peut présenter les réponses (classiquement l'onde P1) en fonction de leur degré d'excentricité par des anneaux, des quadrants, un code couleur ou comme un relevé du champ visuel (fig. 5-28 et 5-29). Ce codage permet de normaliser les mesures du patient à celles d'un sujet normal et d'âge comparable puisque le vieillissement s'accompagne d'une diminution des amplitudes. Ainsi, les valeurs normales apparaissent en vert, les valeurs anormales en rouge et les valeurs limites (*borderline*) ou subnormales en rose. Une carte « 3D » présente les mêmes résultats mais en relief, ce qui permet une visualisation plus conviviale et évidente (fig. 5-29).

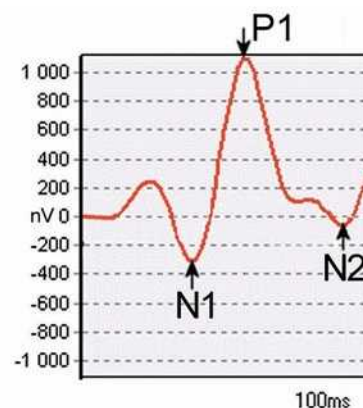
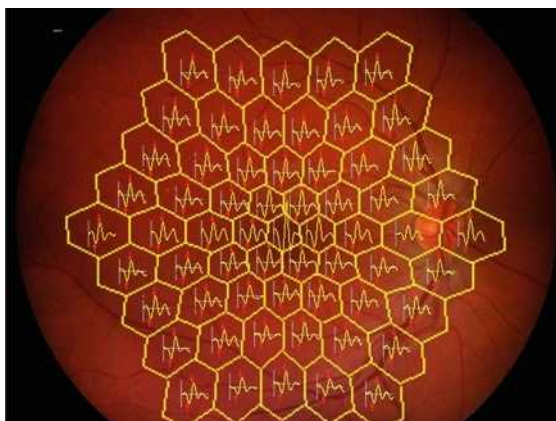


Fig. 5-27 Représentation des ERG élémentaires sur le fond d'œil (40° sur 50°) et schéma de l'ERGMf élémentaire normal.

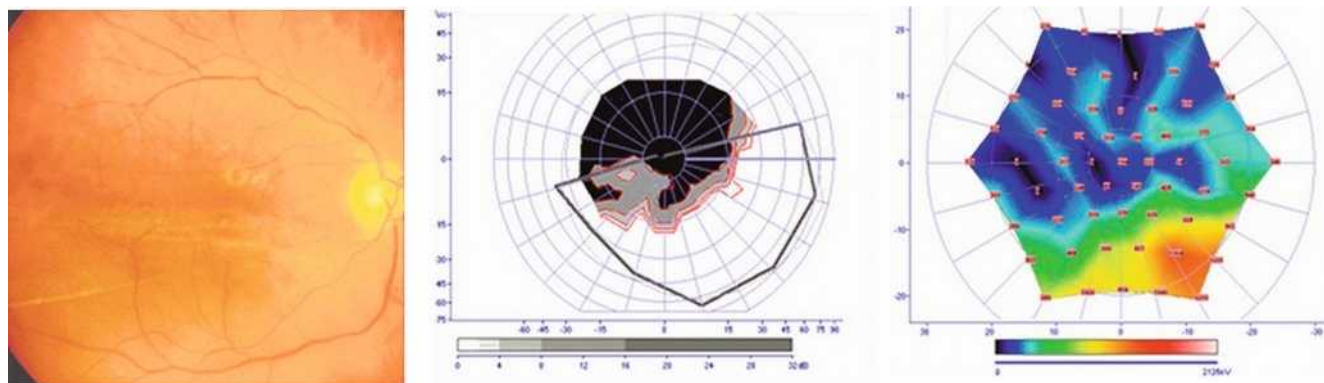


Fig. 5-28 Décollement de rétine inférieure.

a. Rétinophotographie. b. Champ visuel. c. ERGmf. Les résultats se présentent comme un champ visuel : le décollement de rétine inférieure est représenté par un déficit profond supérieur.

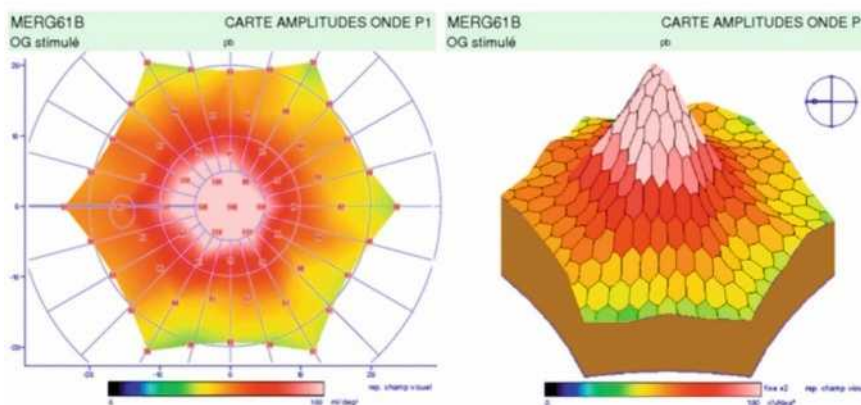
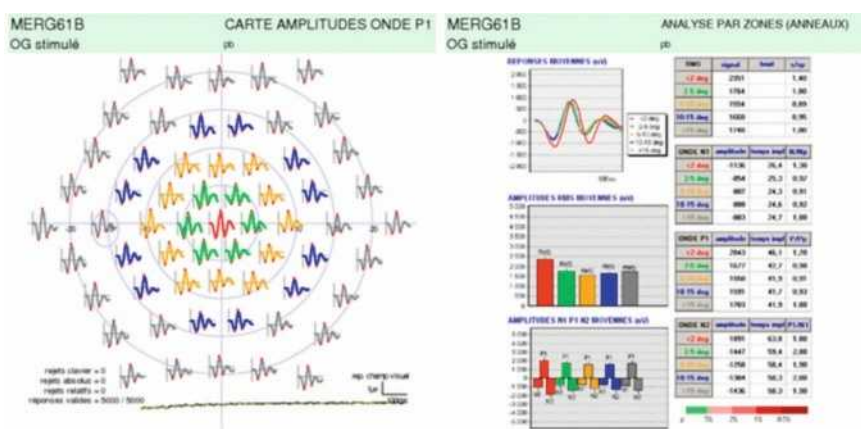


Fig. 5-29 Différents modes de représentation de l'ERGmf.

Ces données globales font l'objet d'une analyse par zone. Il s'agit soit d'anneaux concentriques (analyse par anneaux : a et d), soit par quadrants en 2D (b) ou en 3D (c). Des histogrammes avec un code couleur et des tableaux donnent l'ensemble des valeurs des amplitudes et des temps implicites moyens de chacune des ondes N1, P1 et N2 (d).

■ INTÉRÊT DE L'ERGmf DANS LES PATHOLOGIES RÉTINIENNES MACULAIRES DONT L'ŒDÈME MACULAIRE

Un mauvais fonctionnement des cônes, même localisé, se traduit par une diminution des amplitudes et/ou une augmentation des latences dans la zone atteinte (fig. 5-29 à 5-33). Dans les œdèmes maculaires, la diminution du pic fovéolaire est fonction de la baisse d'acuité visuelle et de la durée de l'œdème et donc de la perte des cônes. Il y a également une diminution des amplitudes des anneaux périfovéolaires corrélée à la sensibilité rétinienne, c'est-à-dire à la surface et à l'intensité du déficit du champ visuel

(fig. 5-30). Cette corrélation entre le déficit campimétrique et l'ERGmf est vérifiée dans les pathologies avec atteinte des couches externes de la rétine, ce qui n'est pas le cas dans les neuropathies.

L'ERGmf (comme le champ visuel) donne une carte précise, objective et reproductible (sous réserve de la coopération du patient et de la stabilité de la fixation) des zones maculaires altérées et préservées et peut orienter vers une cause notamment à la phase séquellaire où le fond d'œil peut sembler normal (atteinte d'un secteur dans les séquelles d'occlusion de branche). Malgré cela, l'ERGmf a peu de rôle dans le diagnostic ou dans le suivi des œdèmes maculaires car il a été détrôné par le SD-OCT. Cette technique d'imagerie reproductible et non invasive donne une évaluation précise de l'architecture maculaire avec les calculs :

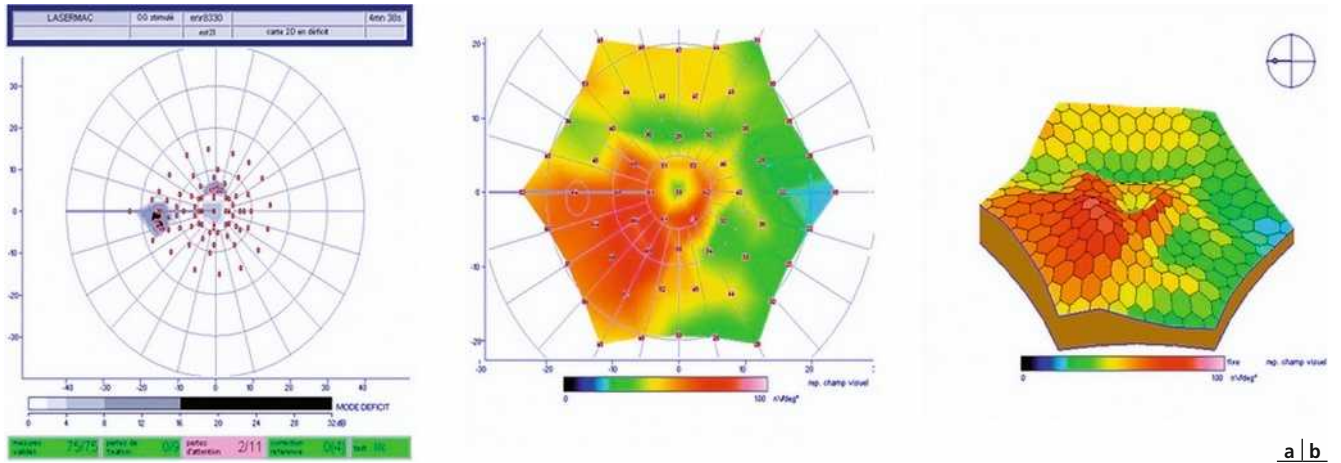


Fig. 5-30 Séquelle d'occlusion de branche veineuse rétinienne. a. Champ visuel. b. ERGmf. Le déficit central localisé est superposable dans les deux méthodes.

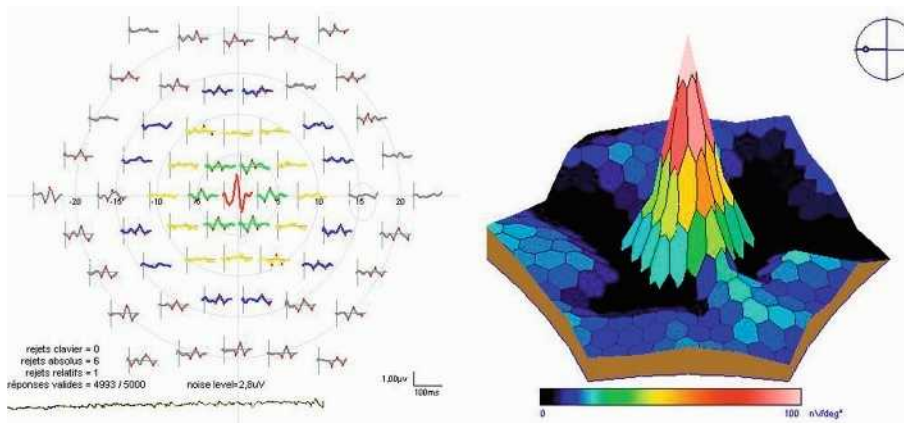


Fig. 5-31 Déficit paracentral avec préservation du pic fovéolaire dans une rétinopathie pigmentaire.

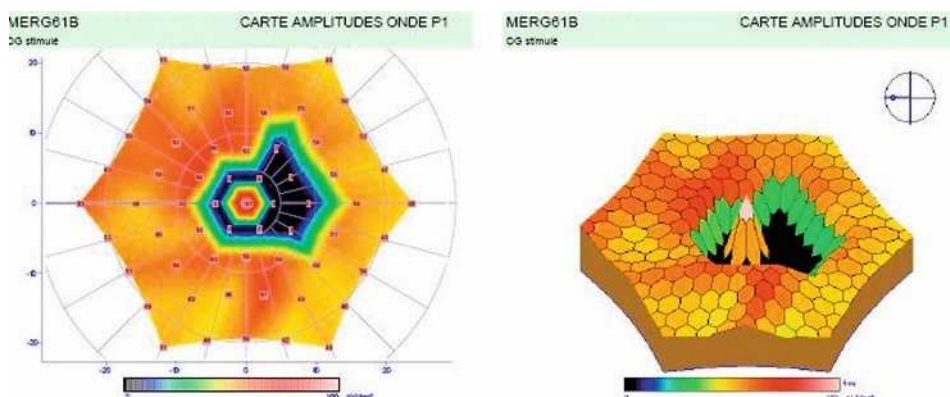


Fig. 5-32 Déficit péricentral d'une intoxication aux antipaludéens de synthèse.

- des épaisseurs de la rétine et de leurs variations portant sur les différentes couches (atteinte rétine interne versus atteinte rétine externe) ;
- de la perte de fonction, telle la perte des photorécepteurs par l'analyse de la couche nucléaire externe, de la ligne éllipsoïde et de la ligne épithélium pigmentaire–membrane de Bruch.

L'ERGmf garde une place dans les protocoles de recherche ou de thérapie de l'œdème maculaire en complément du SD-OCT et du champ visuel central subjectif.

ERGmf ET RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

L'ERGmf est un outil pronostique de la rétinopathie diabétique [1–8]. Il est démontré que les temps séparant la stimulation des différents pics, notamment le pic de l'onde P1, sont précocement augmentés chez les patients diabétiques avant même l'apparition de signes de rétinopathie. Une augmentation d'une unité du taux de l'HbA1c s'accompagne d'une augmentation de 80 % du nombre d'hexagones anormaux. Ces altérations aux stades infracliniques peuvent être une

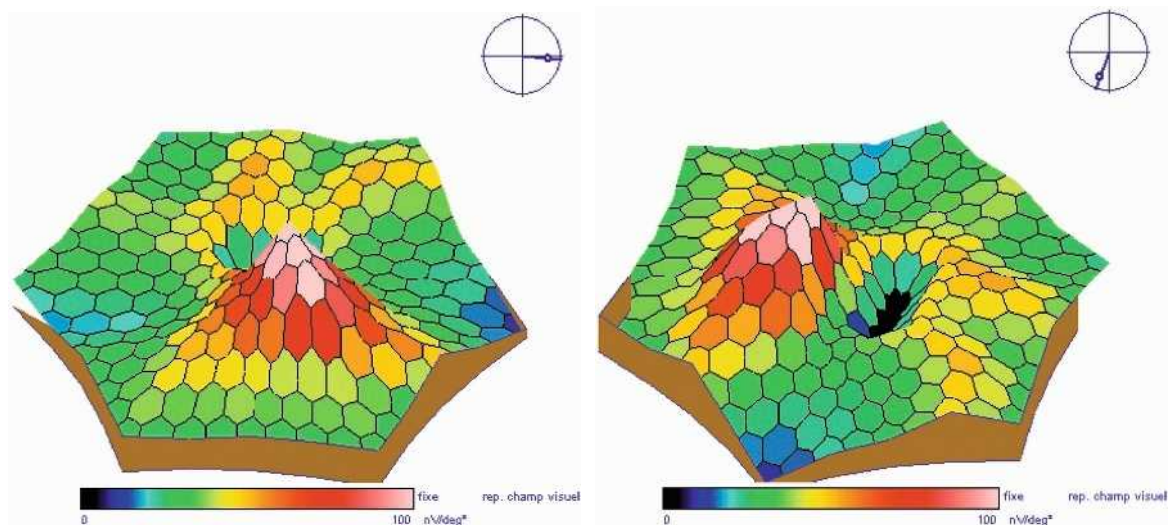


Fig. 5-33 ERGmf.

Dans la cartographie en 3D, il est important de noter que la zone en arrière du pic fovéolaire n'est visible que si on opère une rotation de la représentation 3D grâce aux flèches horizontales du pavé numérique du clavier. Dans cet exemple, le pic fovéolaire masquait le déficit qui est devenu visible grâce à la rotation de la carte 3D.

mesure fiable et reproductible pour le calcul du risque de progression vers une rétinopathie diabétique après l'équilibre diabétique.

Il faut tenir compte dans ces évaluations que toute hyperglycémie au moment de la réalisation de l'ERGmf peut à l'inverse diminuer les temps de réponse [4] ; ceci serait lié à l'accélération du métabolisme de la rétine par l'hyperglycémie.

ERGmf ET OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES

À l'aire du SD-OCT, les indications de l'ERGmf restent limitées dans les occlusions veineuses. Cet examen permet de cartographier sur les 103 hexagones étudiés les zones altérées caractérisées par une diminution de l'amplitude des réponses et une augmentation des temps de latence des ondes P1. L'atteinte est d'autant plus sévère qu'il y a une ischémie maculaire. L'intérêt est là encore dans la recherche clinique et dans l'évaluation des réponses aux traitements [9–13]. Par contre, l'ERGmf peut avoir un intérêt à distance de l'épisode occlusif lorsque la macula est normale mais que le patient reste symptomatique avec une baisse de l'acuité visuelle ou un scotome central. Cependant, le champ visuel et le SD-OCT restent là encore les examens de référence.

En conclusion, l'ERG multifocal a été détrôné par le couple SD-OCT–champ visuel dans l'œdème maculaire, les occlusions veineuses et la maculopathie diabétique. Il reste indiqué dans des protocoles de recherche clinique en complément du SD-OCT et du champ visuel.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Palmowski AM, Sutter EE, Bearse MA, et al. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997 ; 38 : 2586-96.
- [2] Greenstein VC, Holipigian K, Hood DC, et al. The nature and extent of retinal dysfunction associated with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 3643-54.
- [3] Fortune B, Schneck ME, Adams A. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 ; 40 : 2638-51.
- [4] Klemp K, Larsen M, Sander B, et al. Effect of short-term hyperglycemia on multifocal electroretinogram in diabetic patients without retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 ; 45 : 3812-9.
- [5] Ng JS, Bearse MA, Schneck ME, et al. Local diabetic retinopathy prediction by multifocal ERG Delays over 3 years. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 1622-8.
- [6] Lakhani E, Wright T, Abdolell M, et al. Multifocal ERG defects associated with insufficient long-term glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 5297-303.
- [7] Harrison WE, Bearse MA, Ng JS, et al. Multifocal electroretinograms predict onset of diabetic retinopathy in adult patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 772-7.
- [8] Greenstein VC, Chen H, Hood DC, et al. Retinal function in diabetic macular edema after focal laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 3655-64.
- [9] Dolan FM, Parks S, Keating D, et al. Multifocal electroretinographic features of central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ; 44 : 4954-9.
- [10] Abdel-Kader M, El-Dessouky WM. Multifocal electroretinogram in retinal vein occlusion. *Saudi J Ophthalmol* 2010 ; 24 : 125-32.
- [11] Hvarfner C, Andreasson S, Larsson J, et al. Multifocal electroretinogram in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 136 : 1163-5.
- [12] Park S, Cho IH, Park TK, et al. Extrafoveal changes following intravitreal bevacizumab injections for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: a mfERG and OCT study. *Doc Ophthalmol* 2013 ; 126 : 137-48.
- [13] Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function. *Retina* 2014 ; 34 : 330-41.

IMAGERIE

Photographies en couleurs, monochromatiques, large champ

C. ARNDT

L'essentiel

- On distingue deux classes d'imageurs : les imageries en photographie numérique (contact ou non-contact) et les imageries par balayage laser.
- Une rétinographie non mydriatique permet d'obtenir des clichés en couleurs de 30 ou 45°.
- Trois types de clichés monochromatiques peuvent être obtenus par l'application de filtres numériques à partir de l'image en couleurs.
- La prise de deux clichés de 45°, l'un centré sur la macula et l'autre sur la papille, représente actuellement la référence en termes de dépistage de la rétinopathie diabétique.
- La Retcam® réalise des clichés large champ (120°).
- L'analyse des rétinographies permet de définir le stade de rétinopathie diabétique.

■ PHOTOGRAPHIE DU FOND D'ŒIL

La généralisation progressive des images rétiniennes numérisées a profondément modifié la pratique de l'ophtalmologie. Deux grandes classes d'imageurs peuvent être distinguées :

- les imageries en photographie numérique (contact ou non-contact) ;
- les imageries par balayage laser.

IMAGERIE EN PHOTOGRAPHIE NUMÉRIQUE

Imageurs non-contact

RÉTINOGRAPHIE CLASSIQUE MYDRIATIQUE

Un rétinographe classique mydriatique permet d'obtenir quatre types d'images :

- les clichés en couleurs réalisés sans filtre en utilisant la lumière blanche (fig. 5-34a) ;
- le cliché en lumière verte ou anérythre (550 nm) améliorant la visualisation des vaisseaux et des hémorragies (fig. 5-34b) ;
- le cliché en rouge (630 nm) utile pour les lésions situées en arrière de l'épithélium pigmentaire dont les lésions mélaniques et les pigmentations (fig. 5-34c) ;
- le cliché en lumière bleue (490 nm) visualisant le pigment xanthophylle et les fibres ganglionnaires (fig. 5-34d). La qualité de l'image est diminuée en cas de troubles de milieux.

• MÉTHODES

Le patient est installé devant l'objectif, l'appareil est reculé et positionné afin de placer la lueur pupillaire au centre de l'image,

puis l'appareil est rapproché du patient pour obtenir la totalité de l'image du fond d'œil, avec mise au point sur les vaisseaux rétiniens. Les clichés du pôle postérieur sont complétés dans l'idéal par quatre clichés dans les positions cardinales (en temporal supérieur, temporal inférieur, nasal supérieur et nasal inférieur).

• INTÉRÊT ET LIMITES

L'intérêt des rétinographies mydriatiques réside dans la qualité des images obtenues. Dans la prise d'image des rétinographies mydriatiques, la dilatation pupillaire est obligatoire. Une mauvaise dilatation rend les clichés plus difficiles à analyser. Elle implique également un apprentissage initial de la part de l'opérateur. En cas de mauvais centrage, les micro-hémorragies du pôle postérieur et les lésions de la périphérie rétinienne ne seront pas visualisées. Toutefois, chez l'enfant, la prise d'image est dépendante de sa collaboration, compliquée parfois du fait de la position inconfortable sur la mentonnière.

RÉTINOGRAPHIE NON MYDRIATIQUE

Une rétinographie non mydriatique permet d'obtenir des clichés en couleurs de 30 ou 45°. Les trois types de clichés monochromatiques peuvent être obtenus par l'application de filtres numériques à partir de l'image en couleurs.

Une visualisation plus large du fond d'œil est également possible grâce au module panoramique qui permet ensuite par recalage de réaliser des montages. La prise de deux clichés de 45°, l'un centré sur la macula et l'autre sur la papille, représente actuellement la référence en termes de dépistage de la rétinopathie diabétique [1].

• MÉTHODES

Le patient est installé devant l'objectif, des balises de repérage sur un écran de contrôle guident l'opérateur pour la prise d'image. La mise au point est effectuée sur les structures du fond d'œil (vaisseaux) sur l'écran de contrôle.

• INTÉRÊT

Du fait de la facilité d'apprentissage et de la possibilité de réaliser des clichés sans mydriase, la prise d'image est simple. La manipulation est typiquement destinée à des professionnels paramédicaux non spécialisés dans la prise d'image. La technique présente les mêmes inconvénients que la méthode précédente chez l'enfant.

Imageries avec contact

RETCAM®

La Retcam® (Massie Lab, Pleasanton, Californie, États-Unis) est une caméra digitale contact portable qui réalise des clichés large champ (120°) avec accès à l'extrême périphérie même en cas de trouble des milieux.

• MÉTHODES

L'appareil est principalement destiné à l'examen des enfants [2], particulièrement pour le dépistage de la rétinopathie des prématurés. La prise d'image se fait avec une caméra portable reliée au système d'acquisition par un câble.

• INTÉRÊT ET LIMITES

La prise d'image est facilitée chez les enfants prématurés par la caméra compacte qui permet de réaliser l'imagerie à proximité de la couveuse. Toutefois, la qualité de l'image limite l'utilisation du système pour d'autres applications (fig. 5-35).

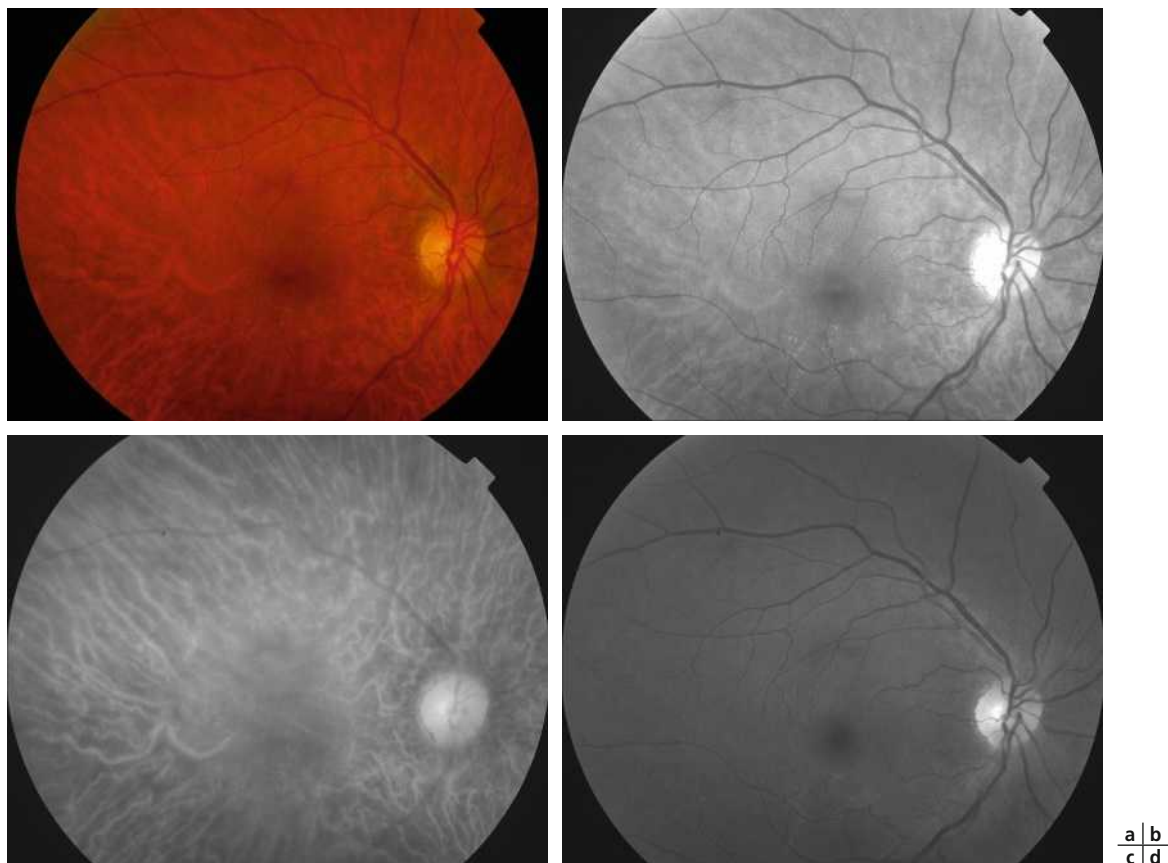


Fig. 5-34 Images obtenues par rétinographe classique.

a. Clichés en couleurs sans filtre en utilisant la lumière blanche. b. Cliché en lumière verte ou anérythre (550 nm) permettant d'améliorer la visualisation des vaisseaux et des hémorragies. c. Cliché en rouge (630 nm) très utile pour les lésions situées en arrière de l'épithélium pigmentaire. d. Cliché en lumière bleue (490 nm) utile pour bien visualiser le pigment xanthophylle et les fibres ganglionnaires.

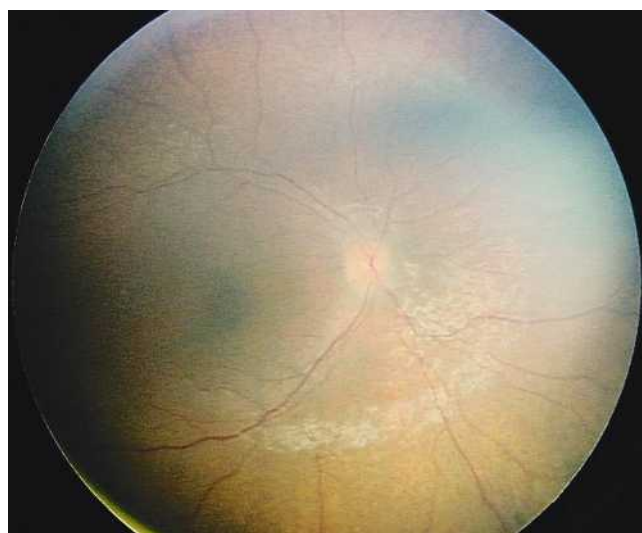


Fig. 5-35 Cliché pris en Retcam® permettant des clichés large champ (120°) avec une qualité d'image acceptable dans le cadre de dépistage ou de suivi.

IMAGERIE EN BALAYAGE LASER

Heidelberg Retinal Angiograph® (HRA®)

Le Heidelberg Retinal Angiograph® (HRA®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) permet d'obtenir des clichés en infra-

rouge, avec filtre vert ou des clichés en autofluorescence mais pas de clichés en couleurs, car ceux-ci sont faits de couleurs virtuelles. La grande résolution des images est due à différents paramètres. La mise au point sélective sur les structures à analyser dans un plan frontal est possible par le mode confocal. L'ophtalmoscopie à balayage laser (*scanning laser ophthalmoscopy* [SLO]) couplée au système de recalage permet de compenser les mouvements des yeux pour recaler plusieurs images successives (*eyetracking*). Les différents clichés recalés peuvent être moyennés entre eux, ce qui permet d'augmenter la qualité de l'image obtenue [3]. Une lentille grand champ permet l'accès à la périphérie du fond d'œil (55° et 100°) même en cas de faible dilatation pupillaire.

Optomap®

Optomap® (Optos PLC, Dunfermline, Écosse) est un système de visualisation digital du fond d'œil non-contact et non mydriatique utilisant le principe du SLO. Deux clichés monochromatiques à très large champ (200°) sont obtenus en un temps très court (0,25 s) à partir de deux lasers émettant dans le vert (532 nm) et le rouge (633 nm). Ces lasers (fig. 5-36) sont projetés sur la rétine par l'intermédiaire d'un miroir elliptique expliquant l'étendue de la surface rétinienne explorée. La lumière réfléchie est ensuite soumise à un séparateur de faisceau qui permet l'analyse dissociée de ses deux composantes verte et rouge et l'obtention directe de deux clichés monochromatiques. Un cliché en fausses couleurs (fig. 5-37) est reconstitué à partir de l'image obtenue à partir des deux faisceaux laser rouge et vert. Il en résulte que les structures les plus internes comme les opacités vitréennes ou des zones de

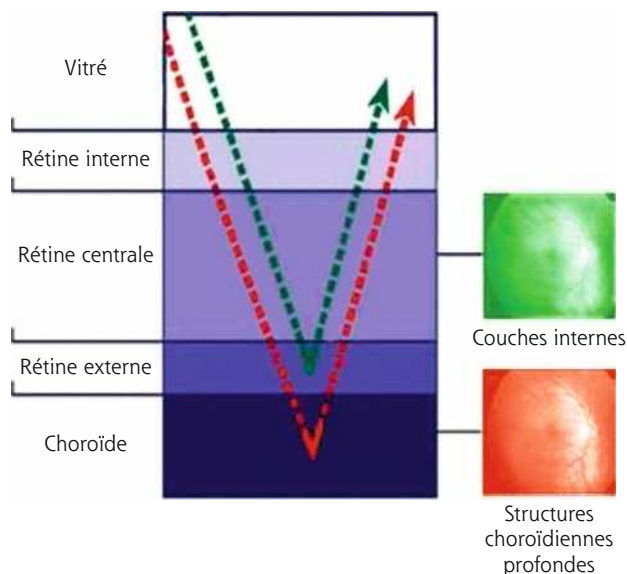


Fig. 5-36 Principe de recueil des images de l'Optomap®.

Système SLO permettant d'obtenir des clichés monochromatiques à très large champ (200°) à partir de deux lasers émettant dans le vert (532 nm) et le rouge (633 nm).

rétine soulevées (fig. 5-38) apparaissent en vert. Ce type de cliché permet d'explorer près de 80 % de la surface rétinienne en une seule image (fig. 5-39).

■ LECTURE ET INTERPRÉTATION DES EXAMENS

LECTURE

L'analyse du cliché en couleurs se concentre en premier lieu sur l'aspect du reflet fovéolaire normal ou pathologique. L'analyse de la coloration de la papille et de l'anneau neurorétinien reste d'interprétation délicate. L'examen de la moyenne périphérie sur le

cliché central peut faire rechercher des lésions plus franches en périphérie par la réalisation de clichés complémentaires.

INTERPRÉTATION

Documentation

Le développement des systèmes de numérisation des images du fond d'œil permet de constituer une photothèque conséquente de patients pour la documentation de la présence ou de l'absence d'une pathologie rétinienne avec parfois même des implications médico-légales.

Diagnostic

CLICHÉS EN COULEURS

L'accès immédiat à la lecture de l'image a contribué au développement de l'utilisation de l'image rétinienne en complément voire en remplacement de la biomicroscopie clinique. Dans les situations où l'examen clinique est difficile (faible dilatation pupillaire, impossibilité d'une immobilisation prolongée au-delà de quelques secondes comme le nystagmus), l'image photographique peut permettre un diagnostic des pathologies du pôle postérieur plus précis que celui de l'examen du fond d'œil [4]. Les lésions jaunes, les pigments et les hémorragies (sauf de petite taille) sont particulièrement bien visualisées. La supériorité du rendement diagnostique de la lecture d'images rétinophotographiques par rapport à l'examen du fond d'œil a été démontrée pour le dépistage de la rétinopathie diabétique [5]. Elle permet de répertorier la répartition des exsudats et guider la photocoagulation focale surtout quand ils sont disposés en couronnes multiples (fig. 5-40). En ophtalmopédiatrie, l'utilisation des images numériques évite souvent l'examen sous anesthésie générale.

CLICHÉS MONOCHROMATIQUES

Depuis le développement de la tomographie en cohérence optique, le rôle essentiel des clichés monochromatiques est maintenant celui d'une documentation « topographique » par exemple de plis rétiens en monochromatique vert, de l'extension d'une membrane, de l'intégrité du pigment xanthophylle (fig. 5-41) et de perte de fibres ganglionnaires sur le cliché monochromatique bleu ou d'une lésion choroïdienne sur le cliché monochromatique rouge.

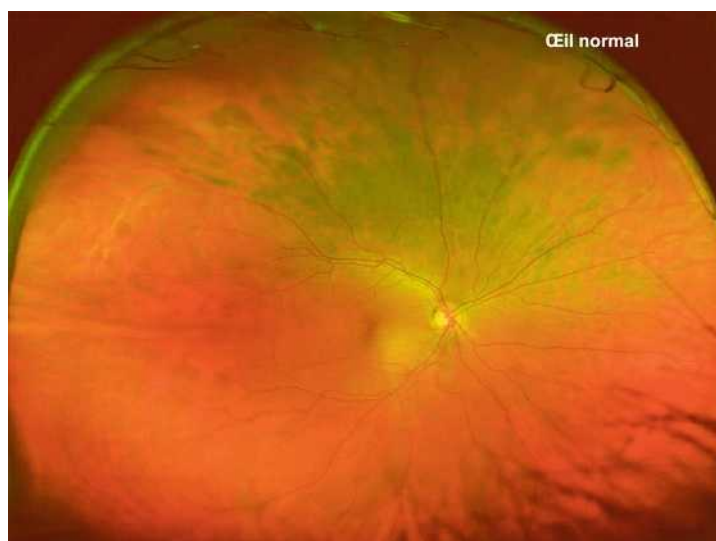


Fig. 5-37 Cliché normal basé sur un aspect de « fausses couleurs » reconstituées à partir des images recueillies par les deux faisceaux laser rouge et vert (Optomap®).

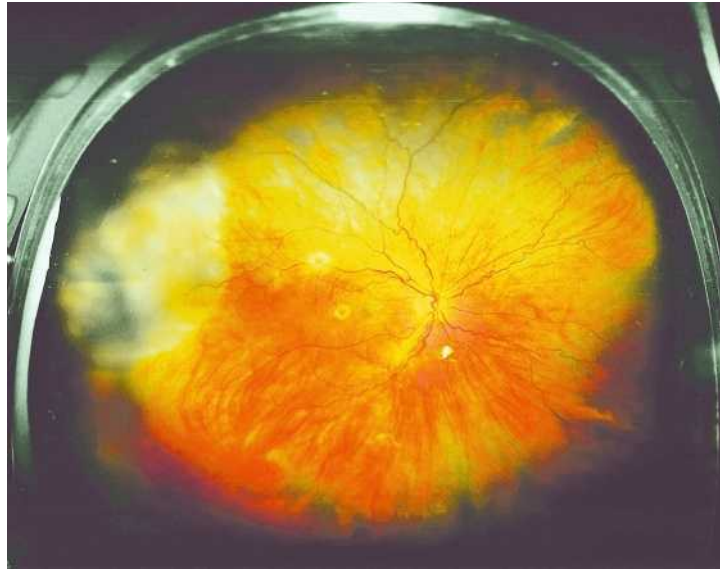


Fig. 5-38 Aspect de zone soulevée lors d'un décollement de rétine temporal supérieur qui apparaît en vert (Optomap®).

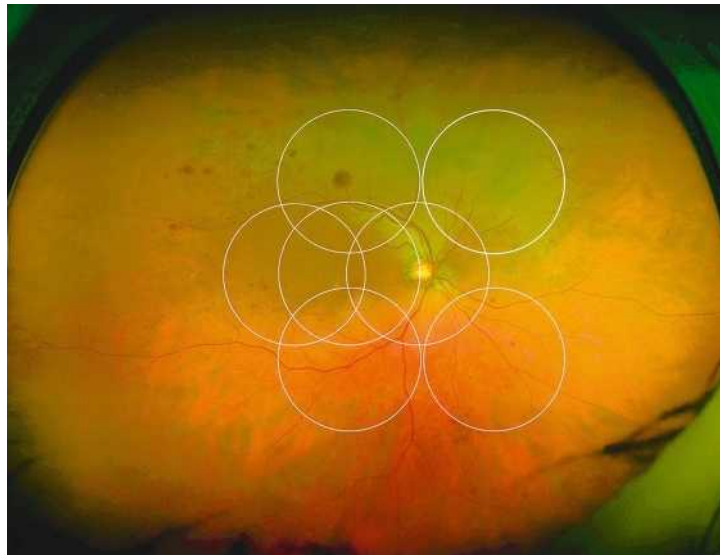


Fig. 5-39 Montage permettant de comparer les surfaces couvertes par des clichés définis par les neuf champs ETDRS et la visualisation offerte par les clichés à très grand champ.

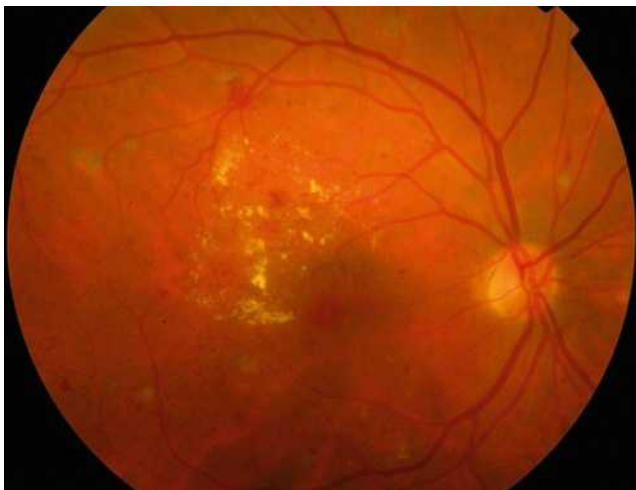


Fig. 5-40 La photographie en couleurs constitue le gold standard pour imager les lésions présentes lors d'une rétinopathie diabétique. Elle visualise également les exsudats et guide la photocoagulation focale.

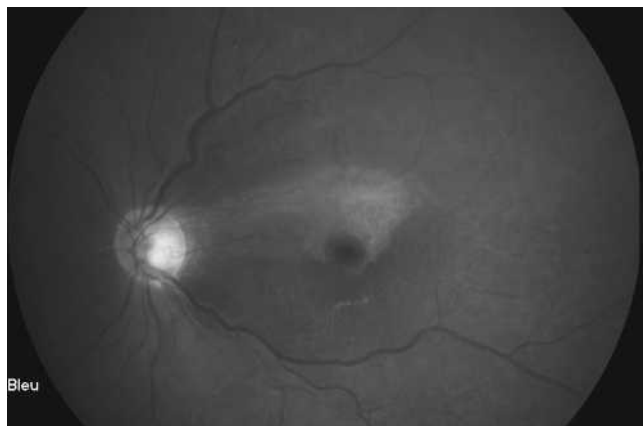


Fig. 5-41 Cliché en monochromatique vert permettant de bien préciser l'extension d'une membrane et l'intégrité du pigment xanthophylle.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Massin P, et al. OPHDIAT : a telemedical network screening system for diabetic retinopathy in the Ile-de-France. *Diabetes Metab* 2008 ; 34 : 227-34.
- [2] Silva RA, et al. Stanford University Network for Diagnosis of Retinopathy of Prematurity (SUNDROP) : 18-month experience with telemedicine screening. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 ; 247 : 129-36.
- [3] Bellmann C, et al. Fundus autofluorescence imaging compared with different confocal scanning laser ophthalmoscopes. *Br J Ophthalmol* 2003 ; 87 : 1381-6.
- [4] Khandhadia S, et al. Use of Optomap for retinal screening within an eye casualty setting. *Br J Ophthalmol* 2009 ; 93 : 52-5.
- [5] Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field non mydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening : a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002 ; 134 : 204-13.

Autofluorescence dans l'œdème maculaire

M.-B. ROUGIER

L'essentiel

- La technique la plus répandue d'autofluorescence (AF) est obtenue avec une lumière bleue de longueur d'onde courte (entre 480 et 500 nm) qui excite la lipofuscine.
- La macula apparaît noire, car le pigment maculaire absorbe la lumière bleue incidente.
- L'aspect pétaloïde de l'hyper-autofluorescence observé en AF se calque sur les images tardives d'œdème maculaire cystoïde (OMC) en angiographie.
- L'AF donne une information pronostique lors du traitement d'un OMC, car elle est fortement corrélée aux altérations de la rétine externe.
- Dans l'AF en proche infrarouge, la mélanine est excitée, la macula est donc spontanément hyper-autofluorescente. La présence d'un œdème se traduit par une hypo-autofluorescence.

L'imagerie en autofluorescence (AF) repose sur les propriétés de fluorescence émise par la rétine lorsqu'elle est excitée par une

lumière incidente. Selon la longueur d'onde de cette lumière incidente, certains composants de la rétine seront ou non excités. La technique la plus répandue est l'AF obtenue avec une lumière bleue de longueur d'onde courte (entre 480 et 500 nm selon les machines) qui excite la lipofuscine (produit de dégradation des photorécepteurs qui s'accumule dans l'épithélium pigmentaire). Des longueurs d'onde plus grandes, émettant dans le vert, excitent également la lipofuscine. Les images sont superposables à celles obtenues en bleu, mais la qualité est un peu moins bonne et, surtout, la sensibilité dans les œdèmes maculaires très faible [1, 2]. Rappelons que dans une AF normale, la macula apparaît noire, car le pigment maculaire (lutéine et zéaxanthine) de couleur jaune absorbe la lumière bleue incidente en totalité. Enfin, il est possible d'obtenir une AF en utilisant le proche infrarouge (800 nm). Dans ce cas, c'est la mélanine qui est excitée et l'interprétation des images est différente des précédentes.

Quand la longueur d'onde n'est pas précisée, il s'agit en général d'une AF en bleu.

Sans se substituer à l'angiographie, l'intérêt majeur de cette technique d'imagerie consiste en sa totale innocuité d'une part et sa rapidité d'acquisition d'autre part. De plus, son utilisation dans la détection de l'œdème maculaire cystoïde est logique. En effet, le pigment maculaire est localisé essentiellement dans les fibres de Henlé (couche plexiforme externe) ainsi que dans les couches nucléaires interne et externe. Et comme les kystes d'œdème sont localisés dans la couche nucléaire interne et la plexiforme externe, on comprend que la présence des kystes puisse déplacer le pigment maculaire, modifiant l'hypo-autofluorescence naturelle de la macula.

C'est pourquoi dans les cas d'OMC, il est possible de mettre en évidence des images en AF parfaitement superposables aux temps tardifs de l'angiographie à la fluorescéine. Mc Bain et al. [3], dans une étude portant sur l'OMC, ont montré que, comparée à l'angiographie, l'AF avait une sensibilité de 81 % et une spécificité de 69 %.

En revanche, une augmentation d'épaisseur maculaire sans kystes, comme un décollement séreux rétinien, n'aura pas de traduction en AF.

C'est l'OMC du diabétique qui a été le plus étudié en AF. On décrit trois types d'images différents [4] :

- un aspect pétaloïde de l'hyper-autofluorescence qui se calque sur les images tardives d'OMC en angiographie (fig. 5-42a et b) ;
- des spots d'hyper-autofluorescence sporadiques dans la région maculaire ;

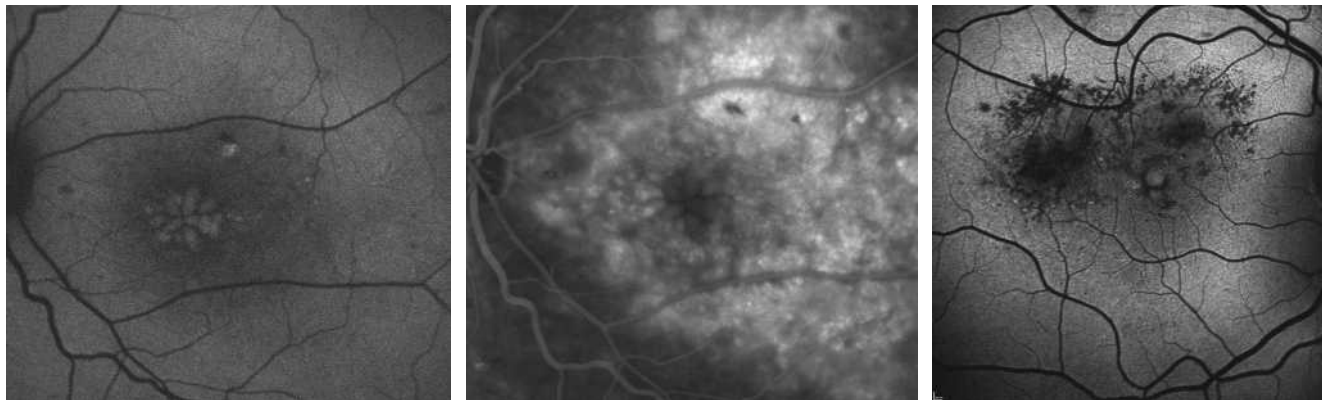


Fig. 5-42 Œdème maculaire cystoïde chez un diabétique.

a, b. L'aspect pétaloïde en autofluorescence (a) se superpose au cliché tardif de l'angiographie à la fluorescéine (b). c. Chez un autre patient, on retrouve trois spots arrondis périmaculaires hyper-autofluorescents correspondant à des kystes d'œdème maculaire. Les spots hypo-autofluorescents correspondent à des exsudats qui sont disposés en deux couronnes circinées.

a | b | c

– une hypo-autofluorescence irrégulière correspondant souvent à la présence d'exsudats (fig. 5-42c).

Les deux derniers types d'aspects s'accompagnent souvent d'une altération de la rétine externe, visible à l'OCT, alors que dans le premier type les modifications sont liées au déplacement du pigment maculaire par les kystes d'œdème.

Outre la facilité d'acquisition et l'innocuité, l'AF, en association avec le SD-OCT, constitue un élément prédictif de récupération visuelle après traitement d'un OMC [5]. Il existe en effet une forte corrélation entre l'intensité du signal hyper-autofluorescent en AF et l'épaisseur maculaire ou les altérations de la rétine externe.

Dans le cadre des œdèmes maculaires accompagnant une uvéite, l'AF peut être moins contributive en raison du trouble des milieux transparents qui altère la qualité de l'image. Cependant l'OMC inflammatoire s'accompagne également d'une augmentation de l'hyper-autofluorescence maculaire, mais sans prendre systématiquement l'aspect pétaloïde [6].

Concernant l'AF en proche infrarouge, peu d'études ont été réalisées. Comme c'est la mélanine qui est excitée, la fluorescence est maximale au niveau fovéolaire. Ainsi, la présence d'un œdème se traduit par une hypo-autofluorescence. Dans le cadre des œdèmes maculaires du diabétique, deux types d'images ont été décrits : en mosaïque (dans lequel on retrouve des patches hyper- et hypo-autofluorescents) et pétaloïde (autofluorescence normale mais répartie en pétales) [7]. Ces modifications supposent que l'épithélium pigmentaire est modifié en cas d'œdème maculaire. L'utilisation de l'AF en infrarouge en routine clinique ne paraît pas d'actualité.

En conclusion, on retiendra que l'AF permet d'obtenir des images très superposables aux temps tardifs de l'angiographie dans l'OMC, et qu'elle est fortement corrélée aux altérations de la rétine externe et donc au pronostic visuel. En revanche, dans les autres types d'œdèmes maculaires, l'AF est nettement moins démonstrative. Enfin, les images d'AF obtenues avec une lumière de plus grande longueur d'onde s'avèrent peu fiables (verte) ou peu utiles (rouge).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bessho K, Gomi F, Harino S, et al. Macular autofluorescence in eyes with cytoid macula edema detected with 488 nm-excitation but not with 580nm-excitation. *Graefes Clin Exp Arch Ophthalmol* 2009 ; 247 : 729-34.
- [2] Reznick L, Dabov S, Haritoglou C, et al. Green-light fundus autofluorescence in diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol* 2013 ; 6 : 75-80.
- [3] Mc Bain VA, Forrester JV, Lois N. Fundus autofluorescence in the diagnosis of cystoid macular edema. *Br J Ophthalmol* 2008 ; 92 : 946-9.
- [4] Shen Y, Xu X, Liu K. Fundus autofluorescence characteristics in patients with diabetic macular edema. *Chin Med J* 2014 ; 127 : 1423-8.
- [5] Chung H, Park B, Shin HJ, Kim HC. Correlation of fundus autofluorescence with spectral domain optical coherence tomography and vision in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 1056-65.
- [6] Roessel M, Henschel A, Heinz C, et al. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in uveitic macular edema. *Graefes Clin Exp Ophthalmol* 2009 ; 247 : 1685-9.
- [7] Yoshitake S, Murakami T, Horii T, et al. Qualitative and quantitative characteristics of near-infrared autofluorescence in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1036-44.

Angiographie à la fluorescéine

G. QUENTEL, C. CREUZOT-GARCHER

L'essentiel

- ▶ L'angiographie constitue un examen clé pour apprécier la dynamique vasculaire de la rétine et de la choroïde.
- ▶ Le diagnostic d'œdème maculaire est maintenant fait avant tout grâce à l'OCT. Toutefois, l'identification de zones de non-perfusion ou d'un aspect de diffusion contribuera tant au diagnostic de la pathologie causale qu'au choix thérapeutique devant l'apparition d'un œdème maculaire.
- ▶ L'angiographie permet de détecter une atteinte ischémique maculaire.
- ▶ L'angiographie en fluorescence tient ainsi une place de choix au sein de l'imagerie multimodale.
- ▶ Les angiographes grand champ permettent d'améliorer la qualité de la recherche des zones d'ischémie périphérique souvent mise en défaut par les angiographes conventionnels.

■ ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE CONVENTIONNELLE

Introduite en 1959, l'angiographie en fluorescence a été, jusqu'au début des années 2000, l'examen fondamental et incontournable pour l'évaluation des maladies de la rétine. Le progrès technologique et notamment l'avènement de l'OCT ont apporté d'autres méthodes d'évaluation qui ont diminué la place de cet examen, encore néanmoins très utile et largement pratiqué [1].

L'angiographie à la fluorescéine permet de mettre en évidence la circulation et la diffusion d'un traceur injecté par voie intraveineuse. La *circulation* de ce traceur (qui se fait rapidement en une dizaine de secondes) visualise la morphologie du lit vasculaire et la dynamique de la circulation. La *diffusion* de ce traceur (qui est beaucoup plus lente et se compte en minutes) met en évidence les altérations de la barrière hémato-rétinienne. Le traceur utilisé est un colorant, le sel sodique de fluorescéine (fluorescéinate de sodium). Lorsqu'elle est stimulée par une radiation lumineuse bleue autour de 450 nm, la fluorescéine en solution émet une lumière de fluorescence jaune autour de 520 nm. Grâce à un jeu de filtre adapté, il est possible de photographier cette lumière de fluorescence de façon très sélective. La fluorescéine est une petite molécule pharmacologiquement inactive qui diffuse librement à travers les parois de la chorio-capillaire et la membrane de Bruch, mais qui est retenue par les jonctions étanches des cellules endothéliales des vaisseaux rétinien normaux (barrière hémato-rétinienne interne) et par les jonctions des cellules de l'épithélium pigmentaire (barrière hémato-rétinienne externe). Alors que les jonctions serrées des cellules endothéliales rétinien constituent une barrière étanche, les vaisseaux de la choroïde laissent passer le colorant qui imprégnera les espaces extravasculaires de la choroïde. Les jonctions serrées des cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) constituent un obstacle au passage du colorant qui ne peut donc accéder à la rétine neurosensorielle si l'EP est intact. Pour Cunha-Vaz, le rôle de ces barrières est la clé de l'interprétation de l'angiographie en fluorescence [2].

CARACTÉRISTIQUES DYNAMIQUES D'UNE ANGIOGRAPHIE DITE « NORMALE »

L'angiographie permet l'analyse de la morphologie du lit vasculaire rétinien (calibre, régularité et distribution) et de la dynamique circulatoire tant sur les gros vaisseaux artériels et veineux que sur le lit capillaire, notamment dans les régions maculaire et papillaire ; cette analyse se fait sur les temps précoces de l'examen et permet de mettre en évidence des anomalies de la dynamique du remplissage choroïdien qui apparaît sous forme de lobules. Il est important que les prises de vue débutent précocement avant l'arrivée du colorant et soient réalisées à une cadence rapide d'environ une image par seconde afin de permettre cette analyse. On distingue plusieurs phases au cours de l'examen : une phase choroïdienne, une phase artérielle, une phase capillaire veineuse et tardive. L'examen permet ainsi de mesurer sur le plan dynamique :

- le temps choroïdien : phase très précoce de visualisation du colorant dans la choroïde, alimentée par les artères ciliaires courtes. On peut noter à ce stade une éventuelle artère ciliorétinienne, présente chez 15 % des patients ;

- la phase artérielle : elle suit la précédente d'une seconde environ, liée à l'arrivée du colorant par l'artère centrale de la rétine. Le temps « bras-rétine » est défini par le temps entre le début de l'injection et l'apparition du colorant au niveau rétinien, normalement de l'ordre de 10 à 15 secondes. Celui-ci peut être influencé par l'état vasculaire systémique du patient, par la qualité de la voie veineuse utilisée ainsi que le volume injecté. Il est donc très variable (fig. 5-43 et 5-44) ;

- les temps de remplissage artériel et veineux : on distingue, dans un premier temps, la phase artérioveineuse précoce pendant laquelle sont colorées les artères, les artéριοles et les veines, et, dans un second temps, la phase tardive où les veines s'imprègnent également. Le temps de transit artérioveineux (défini comme la différence entre le temps de début du remplissage artériel et le temps veineux laminaire) est normalement inférieur à 5 secondes (fig. 5-45).

L'analyse des capillaires rétiens est un des apports principaux de l'examen avec la mise en évidence des zones de non-perfusion,



Fig. 5-43 Temps artériel au cours d'une séquence angiographique normale : les artères sont imprégnées à partir de l'artère centrale de la rétine.

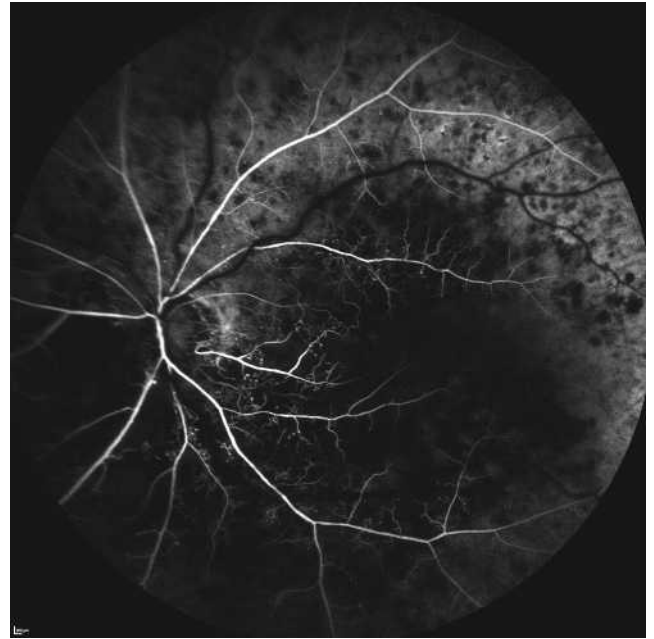


Fig. 5-44 Artère ciliorétinienne : au temps artériel de l'angiographie, on observe une artère ciliorétinienne chez une patiente souffrant d'une occlusion veineuse.



Fig. 5-45 Temps artérioveineux au cours d'une séquence angiographique normale : visualisation du courant veineux laminaire.

de l'arcade anastomotique périfovéolaire et de la zone avasculaire centrale (ZAC) dont le diamètre normal mesure environ 400 μ (fig. 5-46c). La diffusion du colorant n'est souvent mise en évidence que sur les temps les plus tardifs de l'examen (fig. 5-47). Il est souvent utile de prolonger l'examen au-delà de 5 minutes, voire jusqu'à 10 ou même 30 minutes pour mettre en évidence des diffusions minimales. Les diffusions s'analysent selon leur topographie, leur répartition et leurs morphologies et suivant leur évolutivité sur des examens successifs [3, 4].

L'examen nécessitant une injection intraveineuse, il est indispensable d'obtenir du patient un consentement éclairé après explication des modalités et des risques de l'examen ; la tolérance est

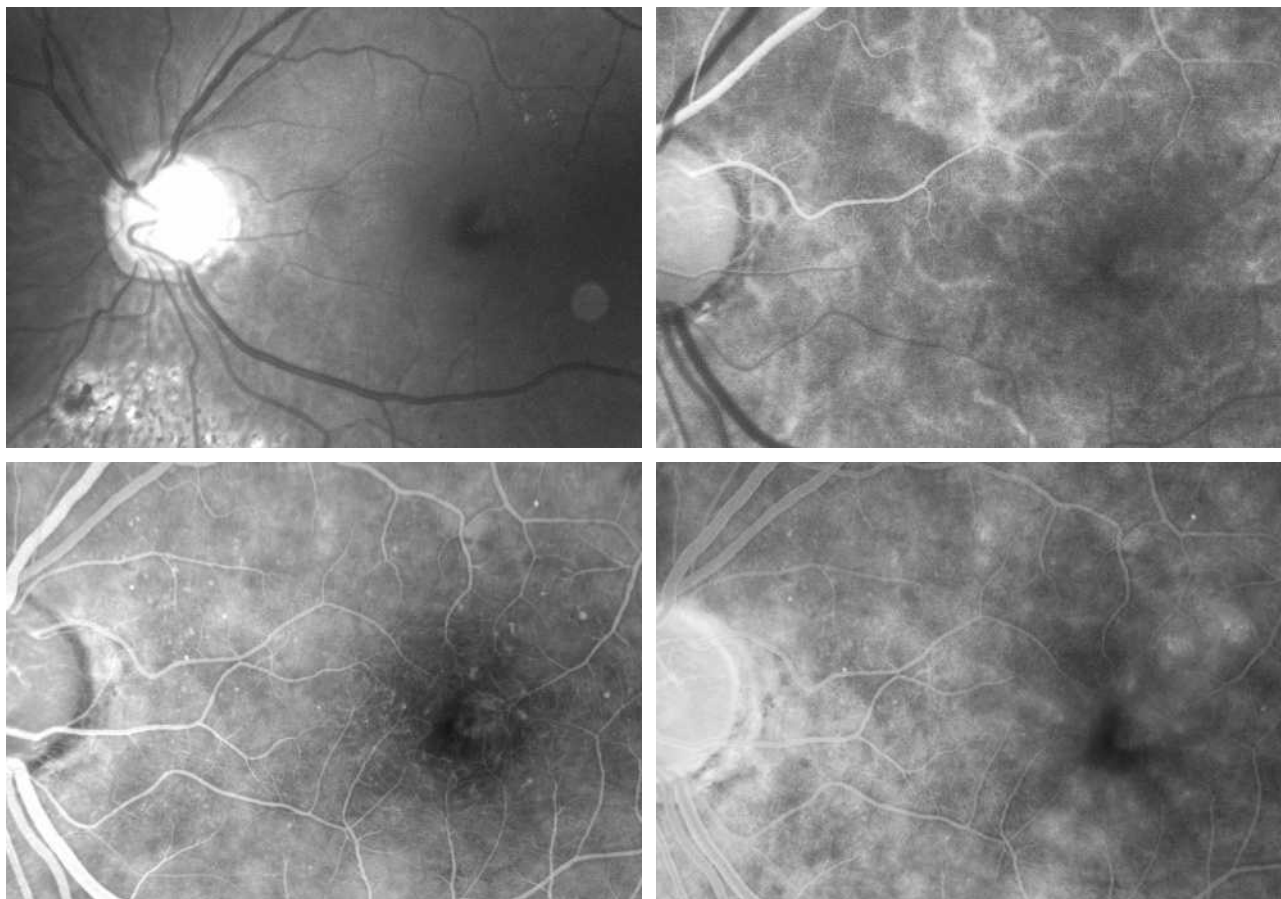


Fig. 5-46 Analyse de la ZAC et OMC chez un patient diabétique.

a. Cliché en lumière bleue : refoulement du pigment jaune central par une logette centrale par effet fenêtre dû au refoulement du pigment jaune par la logette. b. Temps précoce : hyperfluorescence au niveau de la logette centrale par effet fenêtre dû au refoulement du pigment jaune par la logette. c. Temps capillaire : dilatation du lit capillaire, microanévrismes disséminés, effet fenêtre central. d. Temps tardifs : diffusions péricentrales ; coloration de la logette cystoïde centrale.

a | b
c | d

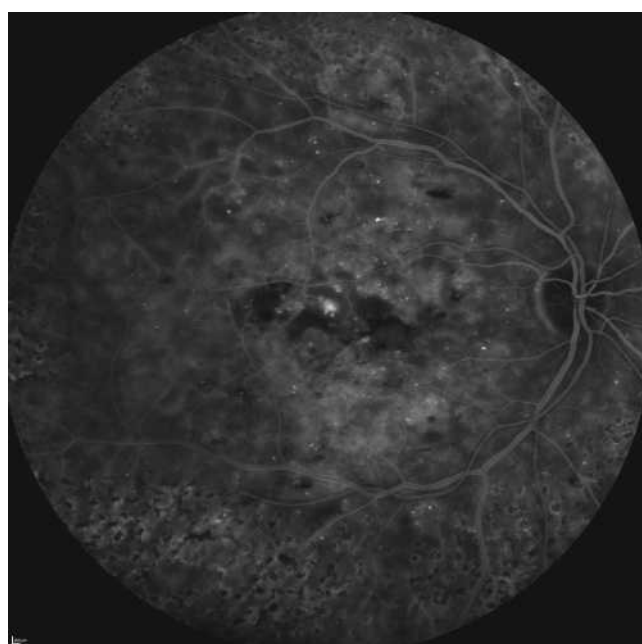


Fig. 5-47 Diffusions au temps tardif de l'angiographie et OMC.

bonne mais il existe des allergies qui peuvent aller jusqu'à un choc anaphylactique grave, voire mortel. Ce risque évalué à 1 pour 200 000 injections [5] a contribué à faire diminuer les indications

de cet examen. Compte tenu de ce risque, il est indispensable de peser l'indication et de réaliser l'examen dans un environnement où il est possible de faire face à un accident d'intolérance.

SÉMILOGIE

L'angiographie va identifier différentes anomalies d'augmentation ou de diminution du profil de fluorescence normale. Les signes recherchés s'appuieront sur l'identification :

- d'un effet masque lié à un blocage de la fluorescence normale ;
- des défauts de remplissage marqués par une hypofluorescence ;
- d'un effet fenêtre où la fluorescence est anormalement visible à travers un épithélium pigmentaire déficient ;
- une diffusion où la fluorescence va augmenter progressivement de taille au cours de la séquence angiographique ;
- un remplissage d'une cavité par le colorant ;
- un marquage tissulaire par le colorant.

Pour Staurenghi [6], l'angiographie a un intérêt majeur pour la recherche de l'étiologie d'un œdème maculaire ; en fait, la place de l'angiographie se conçoit en association avec d'autres examens : photographies en couleurs du fond d'œil, rétino-graphies monochromatiques, angiographie infrarouge au vert d'indocyanine, OCT. On a vu apparaître, dès 2011, les prémices du concept d'imagerie multimodale : chaque examen apporte sa part d'information permettant de construire un diagnostic raisonné. On rappelle que l'ischémie rétinienne, évaluée dans une rétinopathie diabétique, repose sur l'analyse des photographies en couleurs du

fond d'œil. Toutefois, l'angiographie peut faciliter l'analyse d'une anomalie vasculaire, et trancher entre le diagnostic d'une anomalie microvasculaire intrarétinienne (AMIR) ou celui d'un néovaisseau (fig. 5-48).

L'état des barrières et la qualité de l'état vasculaire vont déterminer les caractéristiques observées en angiographie en fluorescence (tableau 5-5) :

– barrière hémato-rétinienne interne qui, si elle est altérée, entraîne une diffusion du colorant hors des vaisseaux de gros diamètre lors d'un vascularite ou à partir des capillaires dans les capillaropathies inflammatoires (fig. 5-49 et 5-50 ; voir chapitre 10.4) ;

– barrière hémato-rétinienne externe dont l'altération entraîne une diffusion, plus ou moins bien caractérisée selon la localisation de la lésion, par rapport à l'épithélium pigmentaire. Cette hyperfluorescence est mal caractérisée avec des limites mal définies comme on le voit dans les néovaisseaux occultes dits de type 1. On remarque d'ailleurs que la caractérisation des néovaisseaux repose encore actuellement sur des critères angiographiques (voir chapitre 12.1) ;

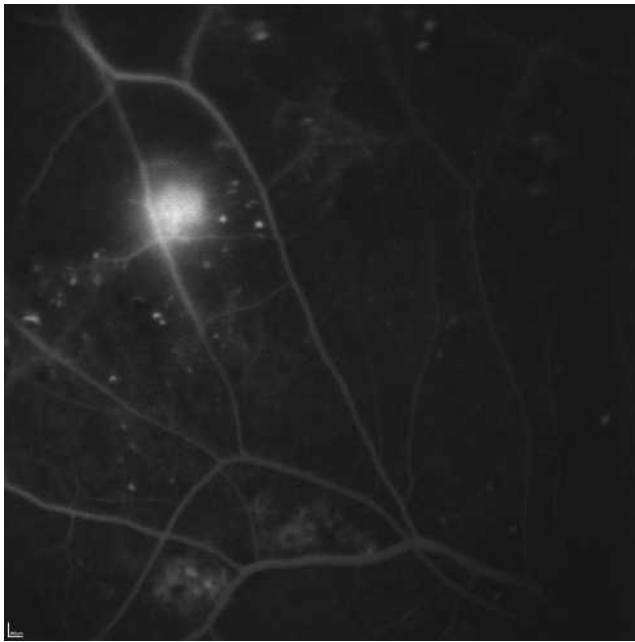


Fig. 5-48 Diffusion à partir d'un néovaisseau pré-rétinien.

Si les rétinothographies en couleurs peuvent permettre de reconnaître un néovaisseau pré-rétinien, la diffusion intense de colorant facilite son identification : ici, un néovaisseau pré-rétinien et des micro-anévrysmes et AMIR surviennent dans un contexte de rétinopathie diabétique proliférante minime.

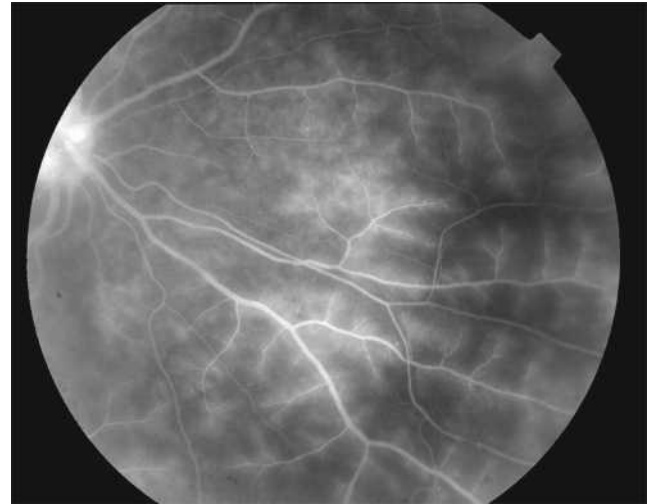


Fig. 5-49 Vascularite au cours d'une maladie de Behçet : diffusion de colorant à partir des vaisseaux de moyen et petit calibre.

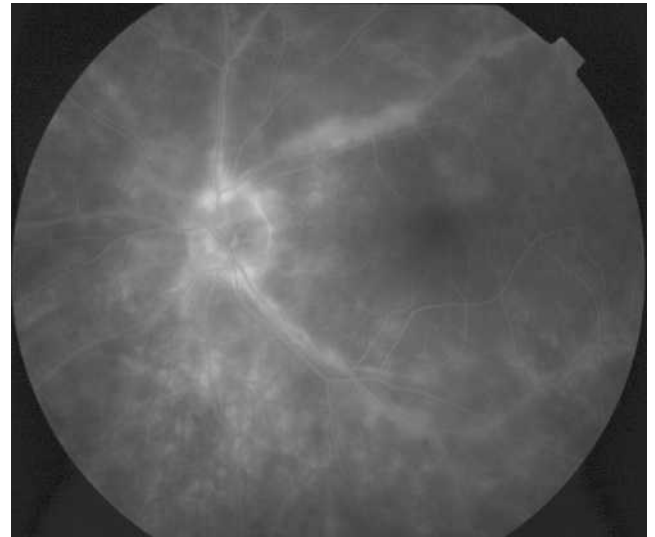
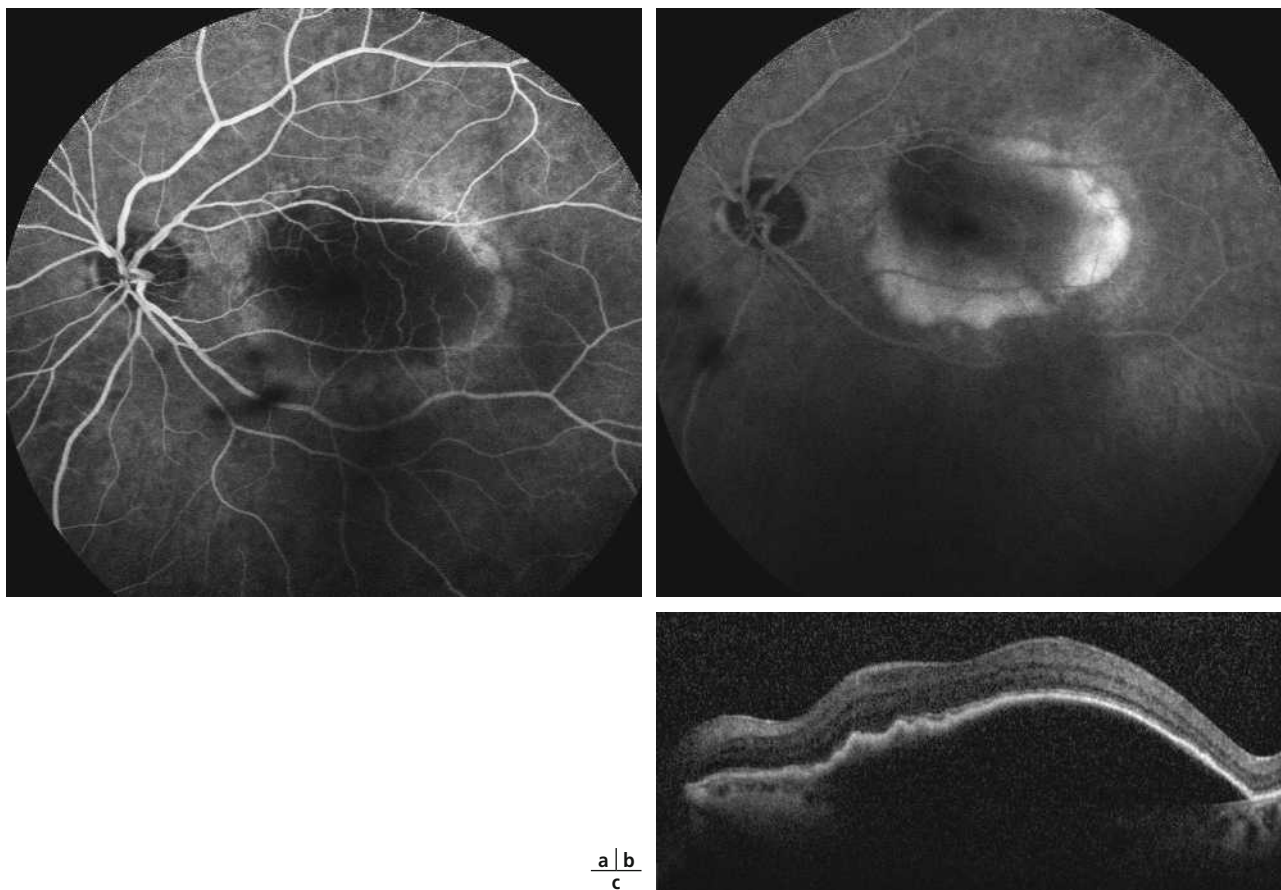


Fig. 5-50 Vascularite au cours d'une sarcoïdose : imprégnation de la paroi des veines et diffusion, œdème rétinien.

– remplissage anomal lié à un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) et sa nature, séreuse ou pas, permettant alors de distinguer les DEP fibrovasculaire des formes drusénoïdes (fig. 5-51 ; voir chapitre 12.1) ;

Tableau 5-5 – Principaux signes retrouvés en angiographie et mécanismes.

Hypofluorescence	Blocage de la fluorescéine Défaut de remplissage vasculaire	Barrière (sang, exsudat, fibrine, pigment, etc.) Défaut de perfusion (occlusion artérielle ou veineuse, rétinopathie diabétique ou radique, hypertension artérielle maligne, etc.)
Hyperfluorescence	Effet fenêtre Diffusion de la fluorescéine	Atrophie de l'épithélium pigmentaire Anomalies vasculaires rétiniennes et choroïdiennes : – altération des parois (capillaire, gros vaisseaux) – dilatations anévrysmales – télangiectasies – anastomoses – néovascularisation – anomalie choroïdienne (hémangiome, mélanome)
Remplissage	Accumulation de colorant	Décollement séreux rétinien Décollement de l'épithélium pigmentaire
Imprégnation	Marquage du tissu rétinien	Cicatrices fibreuses, drusen



a | b
c

Fig. 5-51 Décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP).

a. Effet masque exercé par le DEP qui « cache » la fluorescence sous-jacente. b. Remplissage du DEP au temps tardif de l'angiographie. c. Aspect de l'OCT correspondant.

– identification d'obstacle à la visualisation d'une fluorescence « normale » de la choroïde ou de la rétine dit également « effet masque » (tumeur, hémorragie, etc. ; fig. 5-52) ou, a contrario, visualisation d'une fluorescence anormale par l'absence de l'effet écran joué par l'épithélium pigmentaire dit également « effet fenêtre » (dans les atrophies de l'épithélium pigmentaire par ex. ; fig. 5-53). À noter que le pigment jaune maculaire crée une absorption de la lumière bleue d'excitation, ce qui entraîne dans l'angiographie normale une hypofluorescence de la région centromaculaire encore accentuée par la présence des pigments mélaniques plus abondants au niveau de la macula. L'altération du pigment jaune central, notamment lorsqu'il existe une logette cystoïde centrale, va se traduire par une augmentation de la stimulation de la fluorescence centrale avec visibilité d'une image arrondie dès le temps précoce de l'examen (voir fig. 5-46) ;

– zones de non-perfusion : représentées par des territoires sombres, non vascularisés ; les capillaires rétiens sont absents, voire les vaisseaux artériels de plus gros calibre (fig. 5-54 et 5-55). Un champ limité de 30° et 60° est particulièrement adapté à l'analyse de l'arcade anastomotique périfovéolaire et à l'identification de sa rupture. Les occlusions capillaires centrales entraînent un élargissement progressif de la ZAC avec, au maximum, l'apparition d'une maculopathie ischémique de mauvais pronostic. Les territoires de non-perfusion s'accompagnent fréquemment de dilatations des capillaires rétiens de voisinage, ainsi que de micro-anévrismes se développant aux pourtours des zones de non-perfusion (fig. 5-56 et 5-57). Ces zones de non-perfusion peuvent aussi impliquer les vaisseaux choroïdiens, entraînant alors de larges territoires d'hypofluorescence à bords nets ;



Fig. 5-52 Corps flottants chez un myope fort.

Ils constituent parfois un véritable masquage de la fluorescence sous-jacente.

– zones de diffusion : la diffusion du colorant est définie par l'augmentation de la taille et de l'intensité de la fluores-



Fig. 5-53 Atrophie de l'épithélium pigmentaire dans une dégénérescence maculaire : elle provoque un « effet fenêtré » avec visualisation anormale de la fluorescence de fond.

cence dans le temps, avec des limites floues aux temps tardifs. Elle est à distinguer de la simple imprégnation qui n'évoluera pas dans le temps. Elle est particulièrement bien visible au niveau des néovaisseaux responsables d'une diffusion précoce et abondante de colorant. On peut également noter une hyperfluorescence des parois vasculaires, aux stades précoces des occlusions veineuses. Une diffusion de colorant tardive au niveau des capillaires dilatés traduit la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne. Elle n'est néanmoins pas synonyme d'œdème, les diffusions de fluide étant le plus souvent compensées par les mécanismes de réabsorption des fluides très actifs dans la rétine.

On distingue habituellement deux formes angiographiques d'œdème maculaire, cystoïde et non cystoïde [7]. Les données fournies par les images sont essentiellement qualitatives :

– l'œdème maculaire non cystoïde se caractérise par une hyperfluorescence anormale diffuse et progressivement croissante avec accumulation du colorant au cours de l'examen ; cette hyper-

fluorescence est attribuée à une hyperperméabilité anormale du lit capillaire. Les limites de la zone de diffusion peuvent être imprécises. On parlera néanmoins d'œdème seulement si ces diffusions s'accompagnent d'un épaissement rétinien en biomicroscopie et/ou en OCT (fig. 5-58) ;

– l'œdème maculaire cystoïde associe une dilatation du lit capillaire, visible dès le temps précoce, et une diffusion progressivement croissante du colorant qui s'accumule pour former une image en « rayons de miel » ou en « pétales de fleur » avec une disposition radiaire (voir fig. 5-47 et 5-59) ; cette image est attribuée à la coloration du liquide qui se trouve dans les logettes cystoïdes de la couche plexiforme externe de la rétine [8]. Cependant, les logettes peuvent s'étendre vers d'autres couches de la rétine avec une variabilité liée à l'étiologie [9]. La taille des logettes doit être prise en considération, les logettes de grande taille caractérisant la dégénérescence cystoïde ayant un caractère péjoratif. L'image angiographique de l'œdème peut être visible dès la 2^e minute après l'injection, mais souvent elle ne devient bien visible que vers la 5^e minute, et parfois même plus tardivement.

En pratique, les clichés tardifs doivent être réalisés 5 minutes après l'injection. La plupart des protocoles de recherche clinique imposent même des clichés stéréoscopiques réalisés à la 10^e minute.

L'étendue de la zone de diffusion n'est pas corrélée avec l'atteinte de l'acuité visuelle. Le caractère plus ou moins central de la zone œdémateuse est la caractéristique la plus importante. L'atteinte ischémique du lit capillaire et de l'épithélium pigmentaire joue également un rôle important : sémiologiquement l'atteinte de l'épithélium pigmentaire se caractérise par une hyperfluorescence d'apparition précoce qui n'augmente pas aux temps tardifs ; l'analyse fine des temps précoces de l'examen en comparaison avec les images tardives revêt donc une grande importance pour caractériser l'atteinte de l'épithélium pigmentaire (EP).

NOSOLOGIE

Lors de l'analyse de l'image angiographique, les signes associés apportent des éléments étiologiques.

Rétinopathie diabétique (fig. 5-60)

L'existence de micro-anévrismes est très évocatrice de diabète, mais n'en est pas spécifique ; le décompte et le *turn-over* des micro-anévrismes ont été utilisés comme méthode d'évaluation quantitative de la rétinopathie diabétique [10]. L'œdème focal est

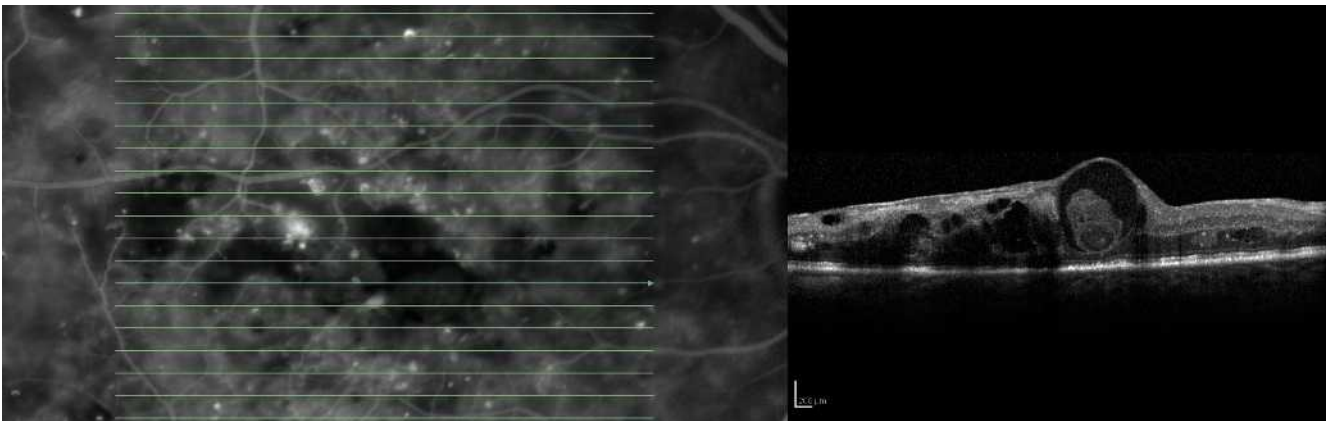


Fig. 5-54 Ischémie maculaire associée à un œdème intrarétinien.

L'angiographie constitue l'examen de choix pour identifier une ischémie maculaire responsable d'une mauvaise récupération visuelle lors du traitement d'un œdème maculaire.

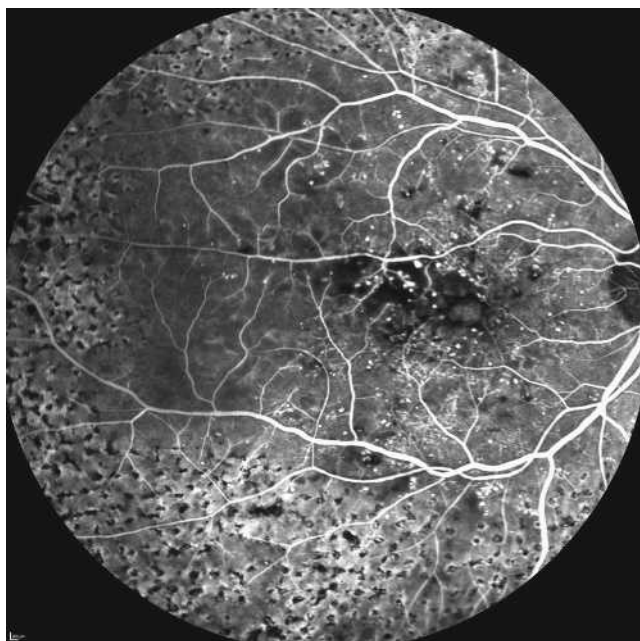


Fig. 5-55 Temps artérioveineux de l'angiographie chez un patient diabétique qui a bénéficié d'une photocoagulation panrétinienne. On observe de très nombreux micro-anévrismes et AMIR, notamment temporo-maculaires, des occlusions capillaires responsables d'une augmentation importante de la taille de la ZAC (maculopathie ischémique). Le refoulement du pigment jaune par les logettes d'œdème permet de visualiser celles-ci dès le temps artérioveineux de l'angiographie par « effet fenêtre ».

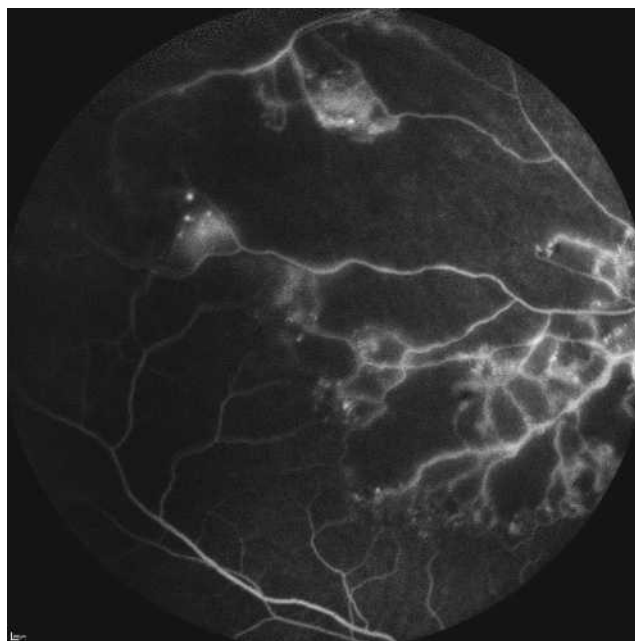


Fig. 5-57 Occlusion de la veine centrale de la rétine. Vastes zones de non-perfusion périphériques bordées par des micro-anévrismes et des AMIR au temps intermédiaire de l'angiographie.

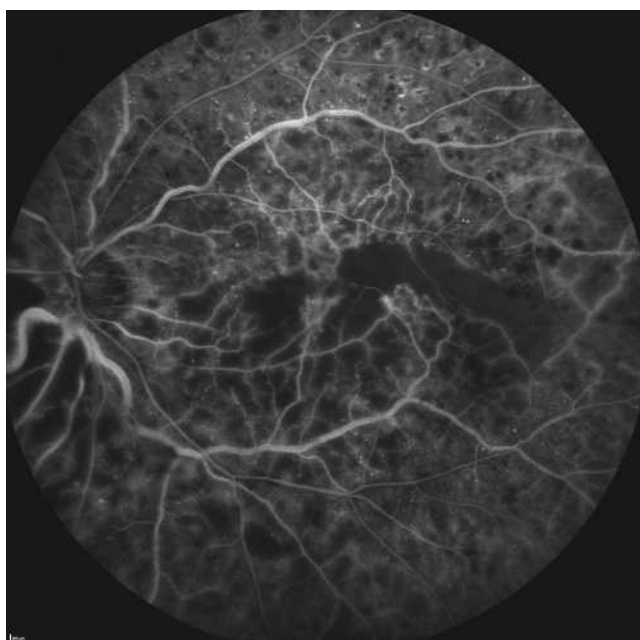


Fig. 5-56 Occlusion de la veine centrale de la rétine. Vastes territoires de non-perfusion centrale et périphérique. Ces zones de non-perfusion sont associées à une diffusion du colorant à partir des veines.

le plus souvent associé à des exsudats et des micro-anévrismes, plus ou moins volumineux, regroupés en amas, éventuellement associés à des pertes localisées de capillaires.

L'intérêt essentiel de l'angiographie n'est pas d'établir l'existence d'un œdème maculaire : l'OCT permet une évaluation aisée, facilement acceptée par le patient, sans risque d'intolérance. En revanche,

l'angiographie reste l'examen incontournable pour apprécier la qualité de la perfusion maculaire, élément important de pronostic (voir fig. 5-46). L'agrandissement de la ZAC est associé à un pronostic visuel médiocre [11]. Toutefois, il est possible que prochainement, l'évaluation de la perfusion se fasse essentiellement par l'angio-OCT. La méthode, à l'heure où nous écrivons, n'est pas encore généralisée, mais elle permet une analyse de la perfusion sur les différentes couches de capillaires maculaires, ce que l'angiographie à la fluorescéine ne permet pas ; on peut donc prévoir une généralisation des examens d'angio-OCT dans l'évaluation de la perfusion, en particulier de la région maculaire (voir chapitre 8.4).

Occlusions veineuses rétinienne

L'angiographie en fluorescence permet d'analyser la morphologie du lit capillaire maculaire et périphérique à la recherche de zones de non-perfusion, elle visualise la morphologie des gros vaisseaux mais surtout elle est le seul examen qui permet d'analyser la dynamique de la circulation rétinienne : temps « bras-rétine », temps de retour veineux, temps de remplissage veineux, analyse du courant laminaire, perturbation hémodynamique avec rupture du courant laminaire au niveau d'un croisement, analyse des circulations anastomotiques et des suppléances. L'œdème maculaire est lié à la zone d'atteinte du lit capillaire qui dépend du siège de l'occlusion vasculaire. L'angiographie permet aussi d'évaluer la dilatation vasculaire et les diffusions sur la papille (voir chapitre 9.4).

Œdème post-chirurgical

L'angiographie est un élément caractéristique de l'affection [12]. On observe souvent une dilatation des capillaires périfovéolaires sur les temps précoces de l'examen ; la diffusion du colorant peut être précoce et abondante aboutissant à la coloration de logettes en pétales de fleur ; il s'y associe habituellement des diffusions sur la papille (fig. 5-61 et voir fig. 5-44 ; voir chapitre 11.2).

Uvéites

Des signes de vasculites rétinienne sont associés aux diffusions tardives qui identifient l'œdème maculaire. Les vasculites rétinienne sont caractérisées par la coloration localisée des parois veineuses

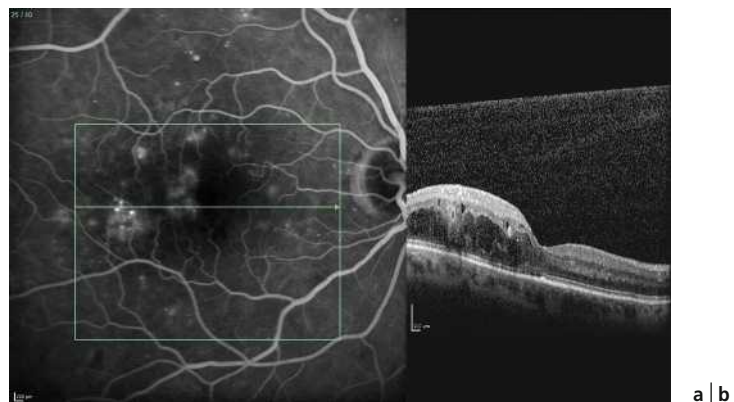


Fig. 5-58 Œdème maculaire diabétique sévère juxtafovéolaire.

a. L'angiographie objective les sources de diffusion à partir des micro-anévrysmes. b. L'OCT objective l'épaississement temporomaculaire atteignant le centre de la macula.

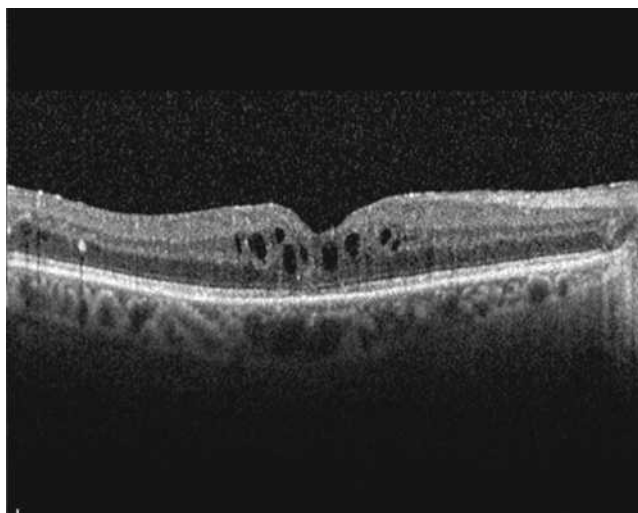
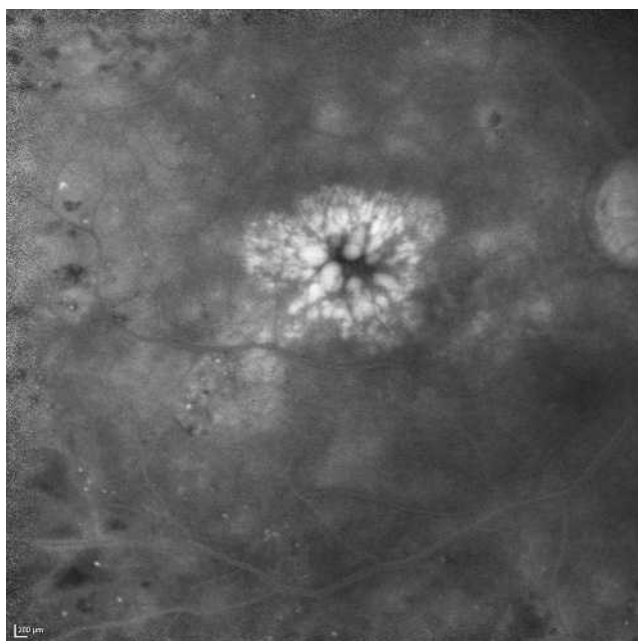


Fig. 5-59 Œdème maculaire cystoïde.

a. Remplissage des logettes par le colorant. b. OCT correspondant avec les logettes bien visibles au niveau de la plexiforme externe.

siégeant le plus souvent en moyenne périphérie. L'examen permet aussi de mettre en évidence des occlusions vasculaires avec

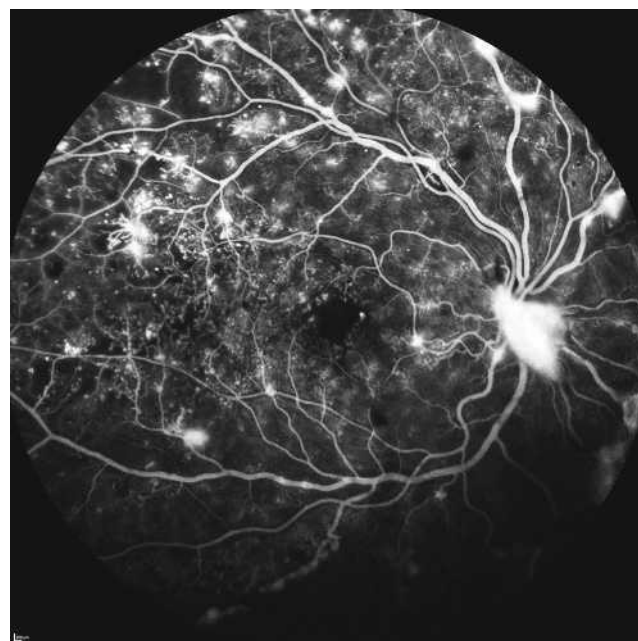


Fig. 5-60 Rétinopathie diabétique proliférante sévère.

Nombreux néovaisseaux pré-rétiniens et néovaisseaux prépapillaires de grande taille à l'origine d'une diffusion intense de fluorescéine. On observe de nombreux territoires de non-perfusion, notamment en temporal du pôle postérieur, bordés d'AMIR, et une irrégularité du calibre des veines, témoignant d'une ischémie rétinienne sévère. Il existe une rupture de la maille capillaire anastomotique, avec un agrandissement de la ZAC.

des images en « épingle à cheveux » ainsi que des zones de non-perfusion ; il est aussi possible de reconnaître des néovaisseaux pré-rétiniens ou prépapillaires (voir chapitre 10.4).

Anomalies de l'interface rétinovitréen

Lorsqu'il existe un œdème rétinien, l'aspect angiographique n'apporte pas d'élément spécifique, ce sont les clichés en lumière monochromatique, notamment en lumière bleue, qui apporteront des éléments diagnostiques dans le bilan photographique (voir chapitre 13.2).

Télangiectasies maculaires idiopathiques

L'aspect angiographique est le plus souvent caractéristique associant des dilatations du lit capillaire prédominant souvent dans la région temporomaculaire et des diffusions progressives du colorant pouvant prendre un aspect cystoïde ; l'examen angiographique recherchera des anomalies localisées de la périphérie rétinienne permettant de classer la forme clinique (fig. 5-62 ; voir chapitre 14.5).

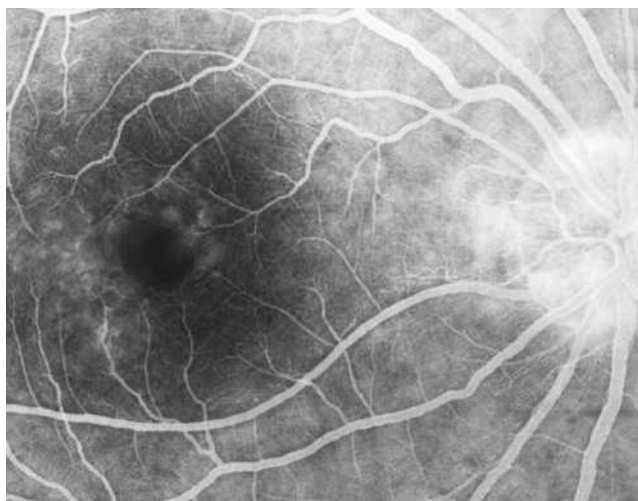


Fig. 5-61 Syndrome d'Irvine-Gass.

Patient de 65 ans. a. 8 semaines après chirurgie de la cataracte ; temps précoce, 22 secondes après injection : dilatation des capillaires péri-fovéolaires avec diffusion précoce ; dilatation des capillaires épipapillaires. b. Temps tardif, 5 minutes après injection : œdème cystoïde avec logette centrale, hyperfluorescence papillaire.

a
b

Dégénérescences maculaires liées à l'âge

L'angiographie en fluorescence est un examen indispensable dans l'évaluation de la DMLA ; son intérêt essentiel est la mise en évidence des néovaisseaux choroïdiens et des anomalies associées, notamment les décollements de l'épithélium pigmentaire. La généralisation de la pratique de l'OCT fait que l'angiographie n'est plus la seule et unique méthode d'évaluation dans la DMLA (voir chapitre 12.1).

■ ANGIOGRAPHES ULTRA-GRAND CHAMP

Les angiographies dites « grand champ » ou « ultra-grand champ » améliorent la qualité de l'analyse de la périphérie rétinienne sur un champ de 102° avec la lentille grand angle du SLO (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) ou de 200° avec le système Optomap panoramic P200Tx® (Optos, Écosse) [13]. Ces appareils permettront probablement de mieux caractériser l'ischémie rétinienne périphérique, jusque-là limitée à l'analyse faite par un examen par montage, autorisant un champ de visualisation de 75° (fig. 5-63) [14].

BIBLIOGRAPHIE

[1] Cohen SY, Weber M, Oubraham H, et al. Imaging in retina units : changes observed during the last 12 years. Eur J Ophthalmol 2014 ; 24 : 216-20.

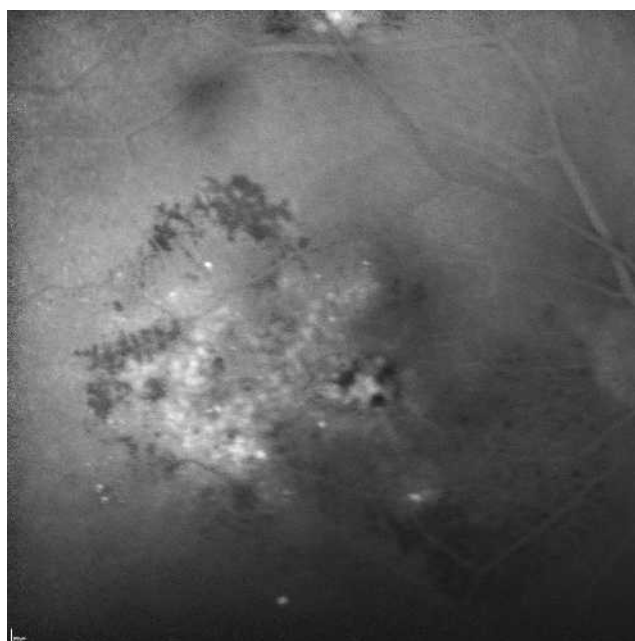
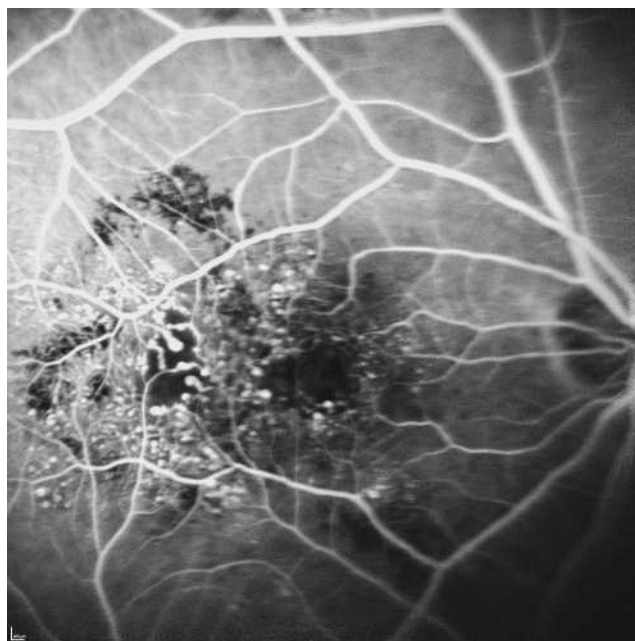


Fig. 5-62 Télangiectasies maculaires de type 1 avec œdème maculaire.

a. Temps précoce. a. Diffusion du colorant à partir des télangiectasies.

a
b

[2] Cunha-Vaz JG, Travassos A. Breakdown of the blood retinal barriers and cystoid macular edema. Surv Ophthalmol 1984 ; 28 : 485-92.
 [3] Kohner EM, Hendkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1970 ; 69 : 403-14.
 [4] Coscas G, Dhemy P. Occlusions veineuses rétinienne. Rapport Société française d'ophtalmologie. Paris : Masson ; 1978, 484 p.
 [5] Yannuzzi LA, Rohrer KJ, Tinker LJ, et al. Fluorescein angiography complications. Surv Ophthalmology 1986 ; 93 : 611-7.
 [6] Staurenghi G, Invernizzi A, et al. Angiographie à la fluorescéine. In : Coscas G. Œdèmes maculaires. Aspect cliniques et thérapeutiques. Paris : Springer-Verlag France ; 2011, p. 27-43.
 [7] Richard G, Soubrane G, Yannuzzi LA, Fluorescein and ICG angiography. 2nd ed. New York : Thieme ; 1998, p. 15-6.
 [8] Guyer D, Yannuzzi LA, Chang S, et al. Retina-vitreous-Macula. 1st ed. Philadelphia : Saunders ; 1999, p. 240-4.
 [9] Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. Am J Ophthalmol 2009 ; 147 : 11-21.
 [10] Baudoin C, Lay B, Klein J. Automatic detection of microaneurysms in diabetic fluorescein angiography. Rev Epidemiol Sante Publique 1983 ; 32 : 254-61.
 [11] Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. Semin Ophthalmol 1999 ; 14 : 240-8.

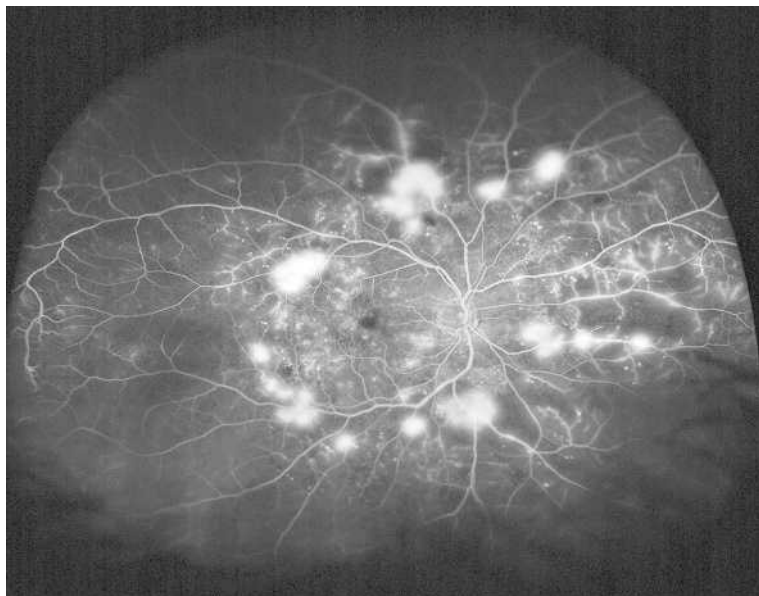


Fig. 5-63 Imagerie grand champ Optos® : rétinite diabétique proliférante.

La non-perfusion périphérique est bien visible, jusqu'en extrême périphérie, notamment au niveau de la rétine nasale.

[12] Gass JDM, Norton EW. Fluorescein studies of patients with macular edema and papilledema following cataract extraction. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996 ; 64 : 232-49.

[13] Witmer MT, Parlitsis G, Patel S, Kiss S. Comparison of ultra-widefield fluorescein angiography with the Heidelberg Spectralis® noncontact ultra-widefield module versus the Optos® Optomap®. *Clin Ophthalmol* 2013 ; 7 : 389-94.

[14] Parlitsis GJ, Aaker GD, Wessel MM, et al. Ultra-widefield angiography improves the detection and classification of retinal vascular occlusions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; abstract 287.

Angiographie au vert d'indocyanine

G. QUERQUES, V. CAPUANO, O. SEMOUN, E.H. SOUIED

L'essentiel

- L'angiographie au vert d'indocyanine (angio-ICG) permet de s'affranchir de l'obstacle que constitue l'épithélium pigmentaire.
- Ses principales indications sont chez les sujets jeunes, la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), la myopie forte et les maladies inflammatoires ; et chez les sujets âgés, la DMLA et les tumeurs choroïdiennes.
- L'imagerie multimodale est utile pour diagnostiquer une DMLA devant l'apparition d'un œdème maculaire chez un sujet âgé.
- Le vert d'indocyanine a permis de définir la classification des néovaisseaux dans la DMLA.

Le vert d'indocyanine ou *indocyanine green* (ICG) est un colorant qui présente des propriétés physico-chimiques particulières. Il s'agit d'une molécule à la fois hydrophile et hydrophobe. En raison de ses propriétés et de son spectre d'absorption et d'émission, l'ICG est devenu incontournable comme outil d'imagerie de la vascularisation choroïdienne depuis plus de 30 ans.

■ PRINCIPES D'UTILISATION

L'interprétation de cette imagerie repose en partie sur l'analyse fine de l'intensité de la fluorescence émise et de son évolution au cours de la séquence angiographique.

On distingue schématiquement trois temps successifs après l'injection de ce colorant :

- le temps précoce (période s'étendant du moment de l'injection du colorant et jusqu'à 5 minutes) qui visualise le remplissage des artères choroïdiennes, suivi par les temps artérioveineux choroïdiens ;
- le temps intermédiaire (entre 5 et 15 minutes après l'injection) : on peut observer dans certaines conditions pathologiques un remplissage dit « retardé » de structures vasculaires choroïdiennes ou au contraire une absence de fluorescence ;
- le temps tardif (jusqu'à environ 1 heure après l'injection) : c'est la phase d'inversion de contraste, car la papille qui était hyperfluorescente jusque-là va apparaître noire. Dans des conditions pathologiques précises, le colorant peut imprégner certaines structures choroïdiennes.

Les clichés d'angio-ICG peuvent être réalisés par des rétino-graphes classiques ou en mode confocal à l'aide du SLO (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne). Dans ce dernier cas, cette acquisition peut se faire avec des objectifs capturant les 30° (fig. 5-64a, 5-65a à c, 5-66a à c et 5.67a à c), 55° (fig. 5-68a) ou 102° (fig. 5-68b et c, et fig. 5-69).

En France, l'ICG est proposé par les firmes pharmaceutiques, sous différents noms de spécialités. Depuis 2003, une formule sans iode a reçu l'autorisation de mise sur le marché. Ses indications sont :

- chez les sujets jeunes : la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), la myopie forte et les maladies inflammatoires ;
- chez les personnes plus âgées : essentiellement la DMLA et ses formes frontières comme la vasculopathie polypoïdale idiopathique (VPI) et les tumeurs choroïdiennes [1-3].

Le tableau 5-6 montre les principaux signes ICG en fonction des étiologies.

■ PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES SIGNES ICG SELON LA PRÉSENTATION CLINIQUE

CHEZ LES SUJETS JEUNES

La CRSC est une maladie qui peut se présenter sous la forme d'un œdème maculaire (OM) aigu avec décollement séreux rétinien (DSR). Elle peut parfois être associée à une hyperperméabilité des vaisseaux choroïdiens ainsi qu'à un épaissement choroïdien.

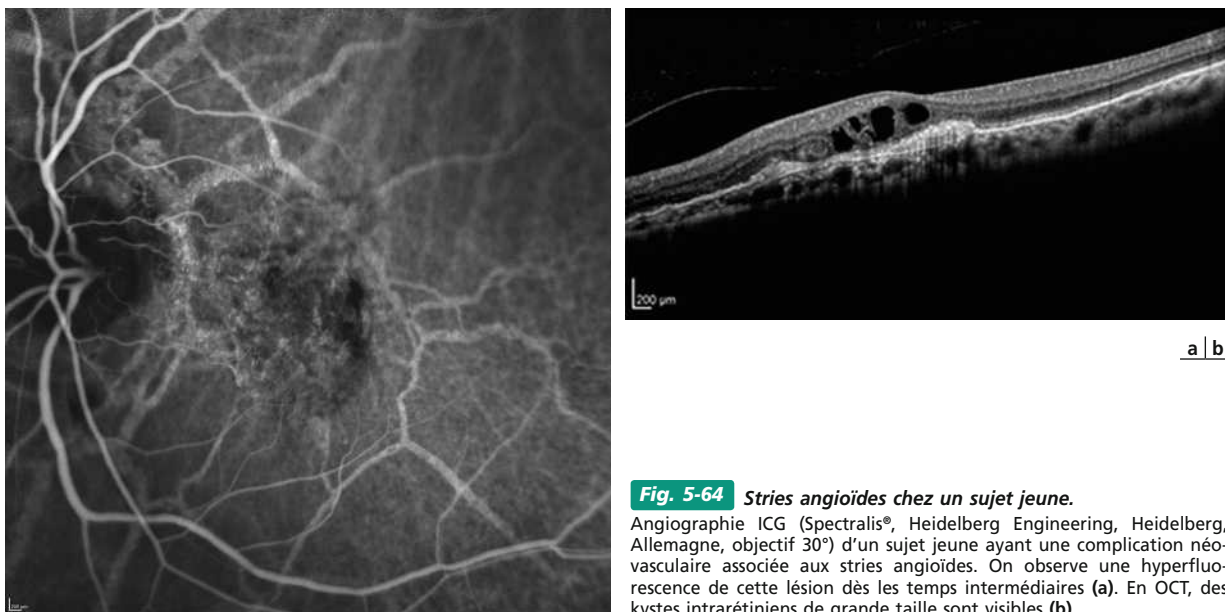


Fig. 5-64 *Stries angioïdes chez un sujet jeune.*

Angiographie ICG (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne, objectif 30°) d'un sujet jeune ayant une complication néovasculaire associée aux stries angioïdes. On observe une hyperfluorescence de cette lésion dès les temps intermédiaires (a). En OCT, des kystes intrarétiniens de grande taille sont visibles (b).

L'angiographie à la fluorescéine peut parfois montrer un ou plusieurs points de fuite. Le diagnostic est orienté par la présence de zones d'hyperfluorescence (et donc d'hyperperméabilité des vaisseaux choroïdiens) à l'ICG aux temps tardifs.

La myopie forte est la cause la plus fréquente de néovaisseaux chez les sujets jeunes. Il s'agit de structures pré-épithéliales sans signe à l'ICG. L'ICG est surtout intéressante pour le diagnostic de rupture de la membrane de Bruch matérialisée par une hyper-

fluorescence aux temps précoces. Ces zones de « fragilité » sont à haut risque de complication néovasculaire et nécessitent une surveillance rapprochée.

Parfois associée au syndrome de dysversion papillaire ou aux staphylomes myopiques, la « macula bombée » (*dome-shaped macula*) peut donner un OM et un DSR. L'ICG montre des zones d'hyperfluorescence similaires à celles observées dans les CRSC.

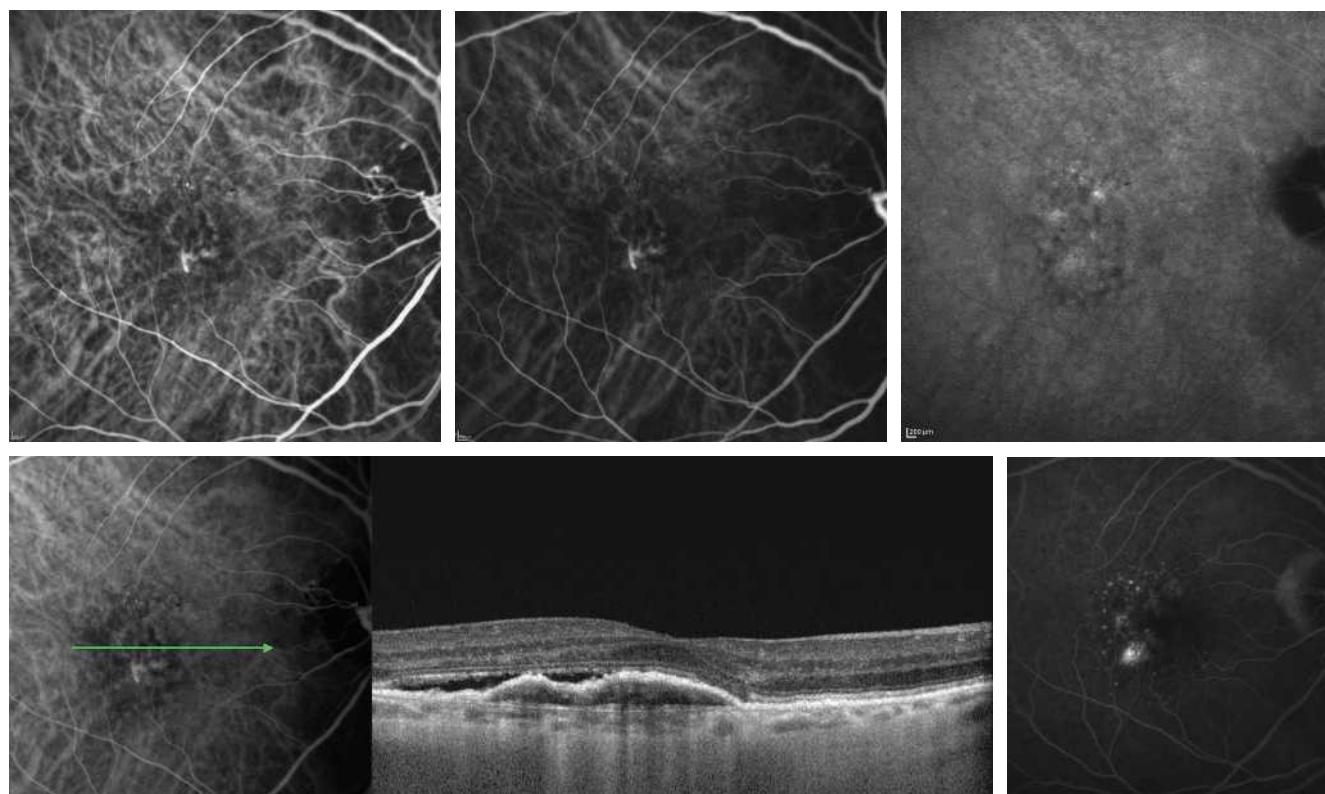


Fig. 5-65 *Néovaisseaux occultes chez un sujet âgé.*

Angiographie ICG (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne, objectif 30°) chez un sujet âgé ayant des néovaisseaux occultes (type 1). On observe une lésion hyperfluorescente aux temps précoces (a) et intermédiaires (b), suivie par une imprégnation aux temps tardifs (c). L'OCT confirme le caractère exsudatif par la présence d'une DSR (d). À noter l'aspect en *pin points* de l'angiographie à la fluorescéine (e).

a | b | c
d | e

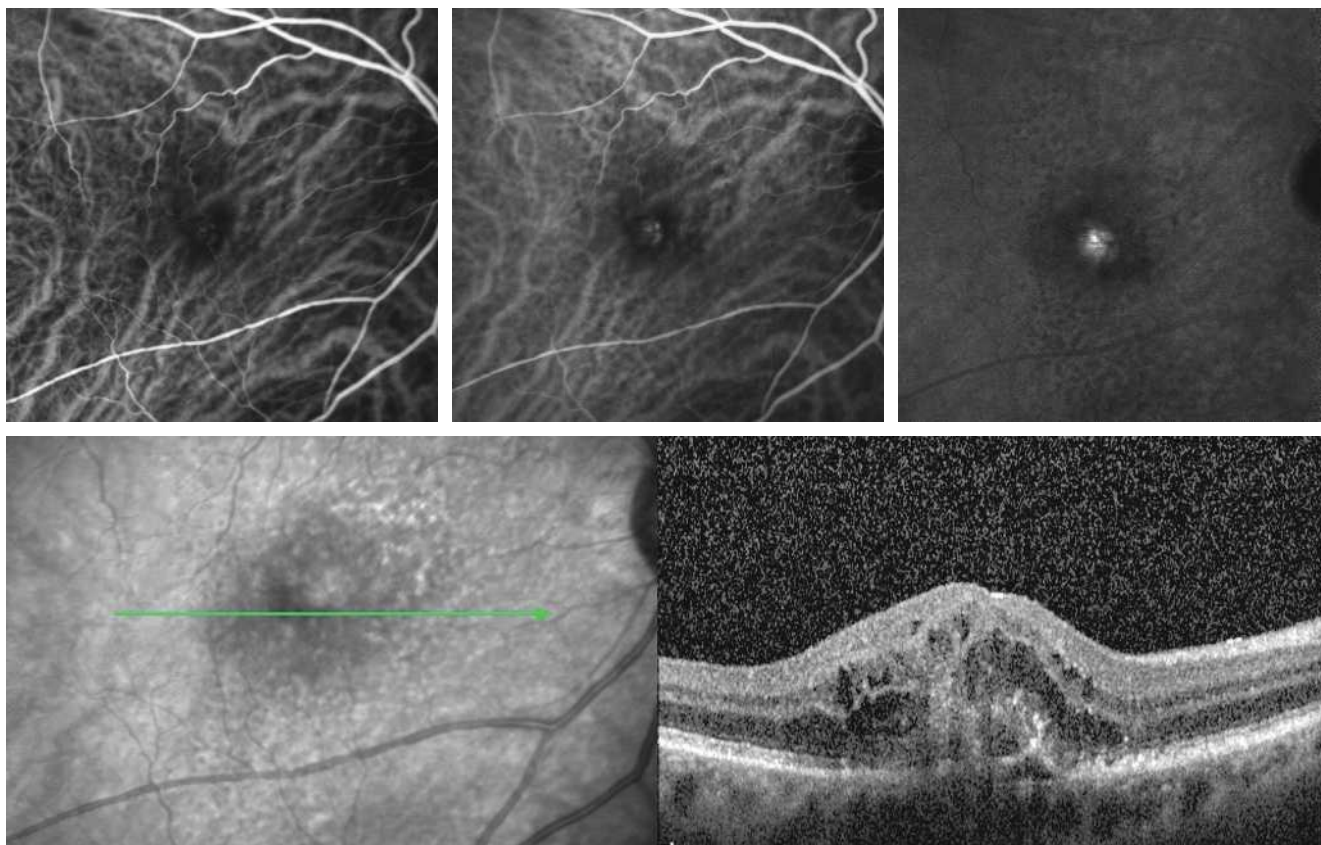


Fig. 5-66 Anastomose chorio-rétinienne chez un sujet âgé.

Angiographie ICG (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne, objectif 30°) chez un sujet présentant une anastomose chorio-rétinienne (type 3). Temps précoce (a). Une hyperfluorescence focale est visible dès les temps intermédiaires (b) et aux temps tardifs (c). L'OCT confirme le caractère exsudatif avec un kissing sign (d).

a | b | c
d

Tableau 5-6 – Principaux signes ICG en fonction des étiologies.

Tableau clinique	Temps précoce (0 à 5 minutes)*	Temps intermédiaire (entre 5 et 15 minutes)*	Temps tardif (jusqu'à environ 1 heure)*
Sujets jeunes			
CRSC			Hyperfluorescent
Myopie forte	Hypofluorescent (1)		Hyperfluorescent (2)
Maladies inflammatoires	Hypofluorescent	Hypofluorescent	Hypofluorescent
Sujets âgés			
DMLA			Hyperfluorescent, diffuse (3) Hyperfluorescent, focale (4)
Formes frontières		Hyperfluorescent, arrondies (5)	
Raretés			
Tumeurs choroïdiennes	Hyperfluorescent, remplissage progressif (6)	Hyperfluorescent, remplissage progressif (6)	Hyperfluorescent, tardif Wash-out (6)
Stries angioïdes			Hyperfluorescent

* Depuis l'injection du colorant.

(1) : rupture de la membrane de Bruch ; (2) : macula bombée ; (3) : néovaisseau occulte (NVO) ou « type 1 » ; (4) : anastomose chorio-rétinienne (ACR) ou « type 3 » ; (5) : vasculopathie polypoïdale idiopathique (VPI) ; (6) : hémangiome.

La recherche de foyers inflammatoires actifs ou de leurs séquelles est une excellente indication d'ICG. Les zones hypofluorescentes visibles sont liées à des anomalies de la séquence de remplissage des différentes couches choroïdiennes. L'analyse des caractéristiques de ces lésions (taille, topographie, modifi-

cations dans le temps, bilatéralisation) permet d'écarter certains diagnostics différentiels, tels que ceux liés à une non-perfusion choroïdienne (classiquement l'*acute multifocal placoid pigment epitheliopathy* [AMPPE]) ou bien associés à des infiltrations parfois granulomateuses (voir chapitre 10).

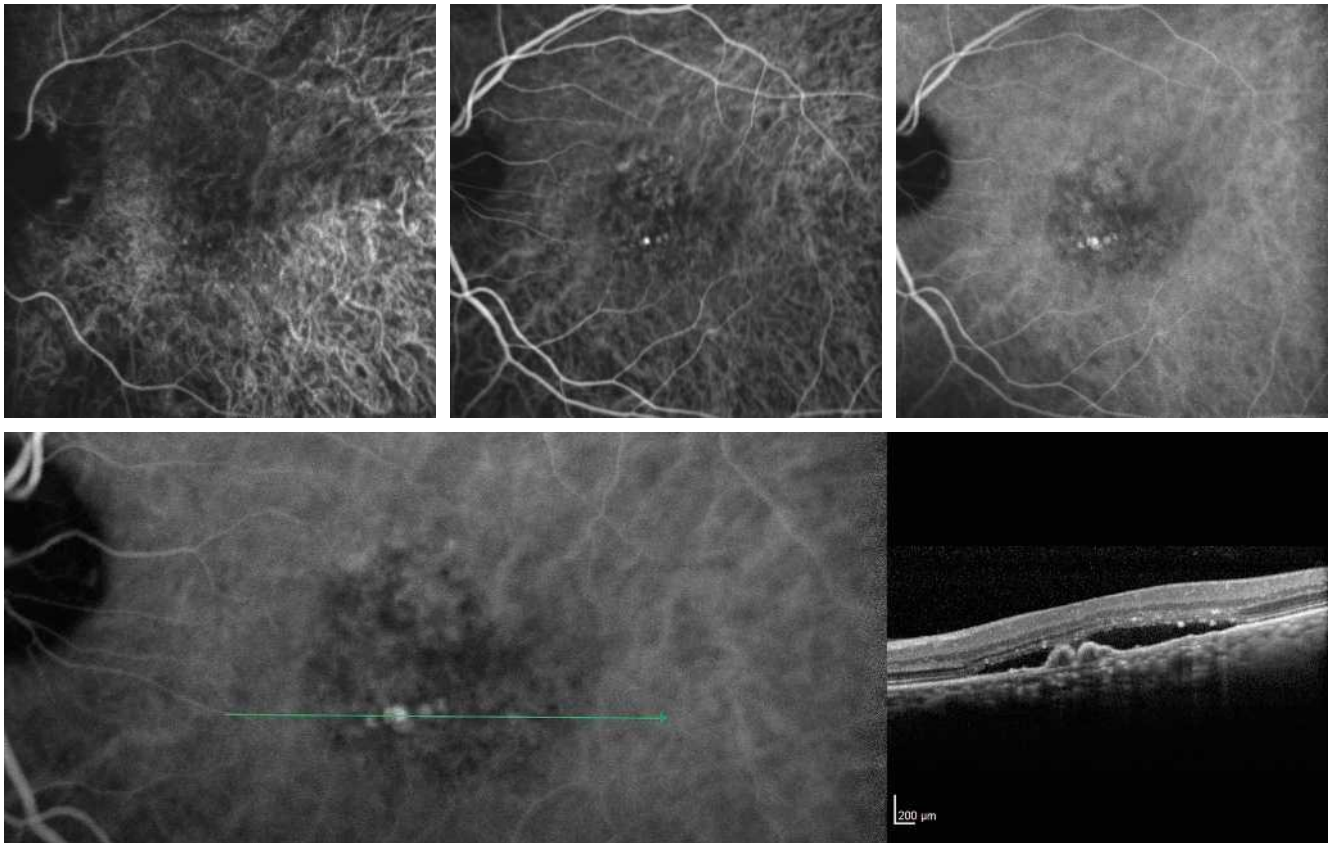


Fig. 5-67 Vasculopathie polypoïdale idiopathique chez un sujet âgé.

Angiographie ICG (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) d'un sujet âgé ayant une vasculopathie polypoïdale idiopathique (a). En ICG, on note des hyperfluorescences « polypoïdales » à partir des temps intermédiaires (b, c). En OCT, on observe typiquement des décollements de l'EP parfois associés à un DSR de moyenne et grande taille (d).

a | b | c
d

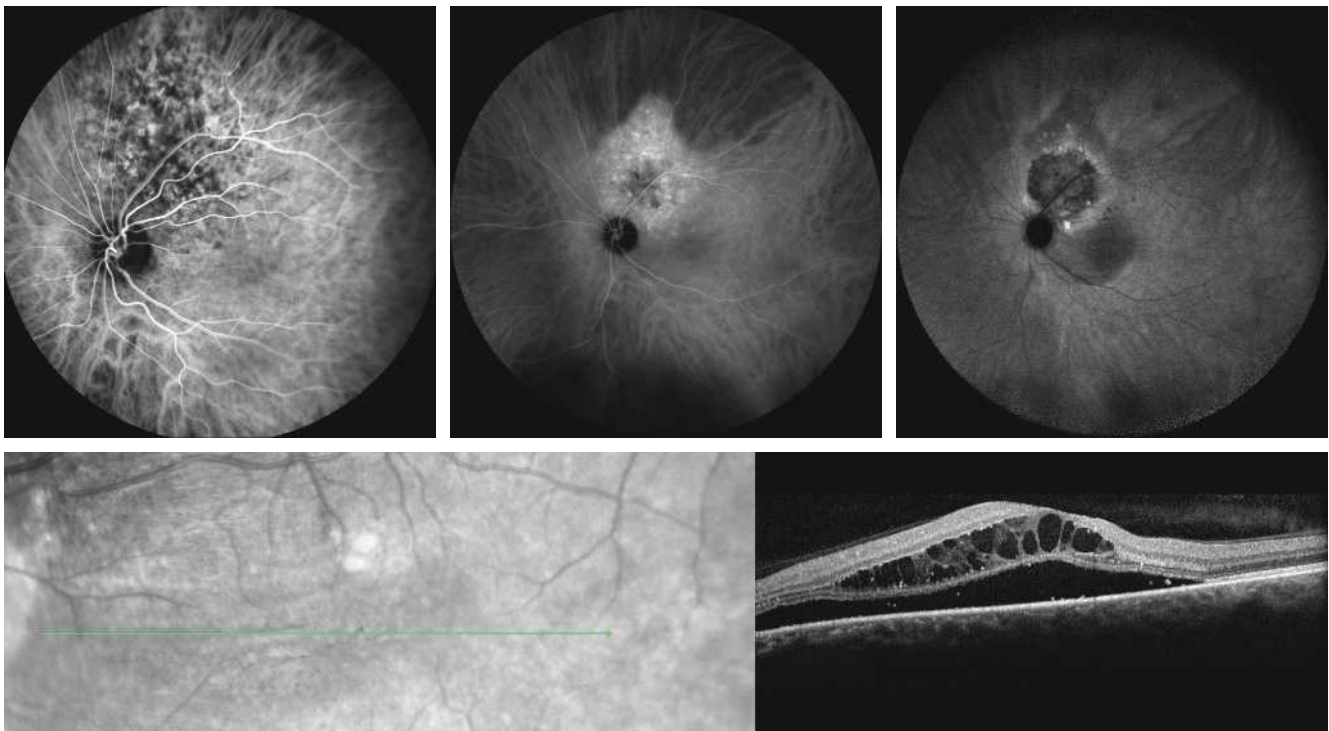


Fig. 5-68 Hémangiome choroïdien.

Angiographie ICG (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) d'un patient atteint d'un hémangiome choroïdien. Aspect de remplissage progressif (a, objectif 55°) jusqu'au temps intermédiaire (b, objectif 102°) suivi par une hypofluorescence aux temps tardifs (c, objectif 102°) liée au wash-out pathognomonique de la lésion. En OCT, on observe des kystes intrarétiniens volumineux et un décollement séreux de la rétine (d).

a | b | c
d

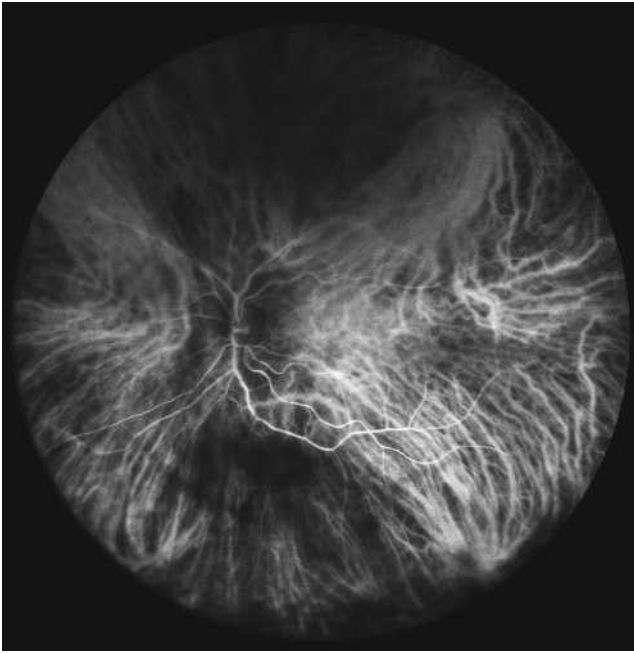


Fig. 5-69 Imagerie ultra-grand champ chez un sujet normal.

Angiographie ICG avec un objectif sans contact « ultra-grand champ » 102° (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne). Ce module offre un grand champ sur une seule image, sans phénomène de distorsion même dans la zone périphérique rétinienne. Cet objectif permet de détecter et surveiller les modifications périphériques comme dans les vasculites ou des zones de non-perfusion. Ici, on observe les veines vortueuses chez un sujet normal (temps précoce) dans les quatre quadrants.

Les stries angioïdes avec ruptures de la membrane de Bruch associées à des calcifications sont une cause plus rare d'OM. Ces lésions sont hyperfluorescentes aux temps tardifs en ICG (voir fig. 5-64).

CHEZ LES SUJETS ÂGÉS

L'orientation diagnostique devant un OM chez un sujet plus âgé est plus complexe et nécessite plusieurs étapes. Les données de l'examen clinique et des différents examens complémentaires (angiographie à la fluorescéine, OCT et ICG) sont utiles. L'ICG peut constituer une aide précieuse. La priorité sera de savoir s'il s'agit d'une DMLA et d'en préciser la forme clinique.

Signalons que la classification des différents types de DMLA est établie sur la base des caractéristiques de l'hyperfluorescence aux temps tardifs de l'ICG : lorsqu'elle prend la forme d'une plaque tardive, on parle de néovaisseaux occultes (NVO) ou de « type 1 » (voir fig. 5-65), ce qui n'est pas le cas des néovaisseaux visibles (NVV) ou de « type 2 », même s'il existe des formes « mixtes ». Toutefois, un grand nombre d'études suggèrent que les résultats anatomiques, en termes de résorption d'OM, de taux de récurrence et d'acuité visuelle finale sont similaires dans ces deux formes de néovaisseaux après traitement par anti-VEGF (voir fig. 5-65d, 5-66d et 5-67d). Cela explique en partie le moindre recours à l'ICG en pratique clinique quotidienne.

Le type 3, décrit initialement par Kuhn et al. [4] en 1995, correspond aux « anastomoses chorioretiniennes », caractérisées par leur aspect typique aux temps tardifs de l'ICG. Plusieurs explications physiopathologiques se sont succédé [5], mais l'hypothèse de Gass [6] en accord avec Freund [7] est celle de néovaisseaux

d'origine choroïdienne s'étendant vers la neurorétine à la faveur d'une érosion de l'EP. Ces néovaisseaux de « type 3 » sont caractérisés par une hyperfluorescence focale en ICG à partir des temps intermédiaires (voir fig. 5-66).

Récemment, la description de néovaisseaux à développement intrarétinien débutant par une lésion hyper-réfléctive de la rétine externe en OCT, adhérente à un DEP sous-jacent, confirmé par l'angiographie à la fluorescéine et l'ICG a fait conclure à une origine simultanée du néovaisseau dans la rétine et « intradrusé-noïde » après érosion de l'EP permettant la communication entre les deux secteurs [8].

Il existe également des OM compliquant une des « formes frontières » de DMLA, la vasculopathie polypoidale idiopathique (VPI). Si certains aspects en OCT sont très évocateurs de VPI, l'ICG demeure néanmoins actuellement l'examen de référence pour mettre en évidence les dilatations polypoidales. Ces dernières sont visibles à partir des temps intermédiaires sous la forme de zones hyperfluorescentes arrondies ou « polypes ». Typiquement, ces polypes sont localisés au voisinage de la papille, de façon non exclusive. Ils correspondent à des décollements de l'EP, parfois associés à des décollements séro-sanguins du neuro-épithélium, de moyenne ou de grande taille (voir fig. 5-67). Ils peuvent se compliquer d'hémorragies intra- ou sous-rétiniennes avec une acuité visuelle résiduelle souvent mauvaise. Tout comme dans les cas de CRSC auxquelles les polypes peuvent s'associer, les zones à traiter par la *photodynamic therapy* (PDT) sont déterminées par l'ICG [9].

PLUS RAREMENT

Un OM peut être parfois lié à la présence d'une tumeur choroïdienne bénigne (hémangiome localisé) ou maligne (métastase tumorale, mélanome achrome). Le diagnostic de cette tumeur est fondé sur les résultats de l'examen du fond d'œil et des examens complémentaires (angiographie à la fluorescéine, ICG et échographie en B-scan). L'ICG garde son utilité pour confirmer un diagnostic d'hémangiome. On observe alors un remplissage progressif de la lésion jusqu'aux temps intermédiaires, suivi par un *wash-out* tardif avec une hypofluorescence pathognomonique de cette lésion (voir fig. 5-68).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Desmetre T, Clerc B, Massol J, et al. Analysis of 379 drug prescriptions at a call Center 15. *Presse Med* 2011 ; 40 : e279-85.
- [2] Cohen SY, Dubois L, Quantel G, Gaudric A. Is indocyanine green angiography still relevant ? *Retina* 2011 ; 31 : 209-21.
- [3] Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography : a perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 151 : 745-51.e1.
- [4] Kuhn D, Meunier I, Soubrane G, Coscas G. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113 : 1392-8.
- [5] Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001 ; 21 : 416-34.
- [6] Gass JD, Agarwal A, Lavina AM, Tawansy KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen : an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina* 2003 ; 23 : 741-51.
- [7] Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2008 ; 28 : 201-11.
- [8] Querques G, Souied EH, Freund KB. Multimodal imaging of early stage 1 type 3 neovascularization with simultaneous eye-tracked spectral-domain optical coherence tomography and high-speed real-time angiography. *Retina* 2013 ; 33 : 1881-7.
- [9] Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study : efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012 ; 32 : 1453-64.

Échographie

M. PUECH

L'essentiel

- ▶ L'examen échographique apporte des éléments intéressants d'analyse de l'état vitréorétinien en cas de trouble des milieux.
- ▶ Cette imagerie explore la périphérie rétinienne et donne des informations sur l'état de l'interface vitréo-maculaire et la présence d'un décollement postérieur du vitré.
- ▶ L'analyse de l'épaisseur et de l'échostructure de la paroi maculaire peut être intéressante quand l'OCT est mis en défaut.
- ▶ Le bilan des conséquences rétinienne est très utile dans un contexte d'hémorragie intravitréenne non compliquée.

L'exploration échographique du globe oculaire en cas d'œdème maculaire prend toute sa place en cas de trouble des milieux ou de mauvais accès à la périphérie rétinienne.

Lorsque l'exploration du fond d'œil par les moyens optiques classiques (verres d'examen) ou les moyens d'imagerie par procédés optiques (OCT, rétinographie, etc.) ne permet pas de visualiser la région maculaire, l'échographie, grâce à sa capacité à traverser toutes les opacités oculaires, permet une imagerie en coupe avec une très bonne visualisation de l'épaisseur maculaire et des relations vitréorétiniennes. Les indications les plus courantes sont l'exploration de la macula derrière une hémorragie vitréenne ou l'analyse maculaire avant une intervention pour cataracte dense.

Parfois le recours à l'échographie peut être utile, même en cas de visualisation de la macula par les moyens optiques, dans le but d'analyser les relations vitréomaculaires.

■ TECHNIQUE ÉCHOGRAPHIQUE

SONDES

L'utilisation de sondes de fréquences différentes permet d'allier une bonne pénétration des ultrasons à travers les tissus en augmentant la résolution lorsque la fréquence est plus élevée. Les sondes classiques d'exploration du pôle postérieur sont des sondes de 10 MHz focalisées à 22 ou 23 mm de façon à obtenir une meilleure résolution sur la région maculaire.

Les sondes de plus haute fréquence ont été d'abord développées par Charles Pavlin [1] avec des applications pour le segment antérieur. Le développement de sondes de 20 MHz focalisées sur le pôle postérieur [2, 3] a permis d'augmenter très nettement la résolution d'observation de la paroi postérieure notamment en cas d'épaississement maculaire (fig. 5-70).

TECHNIQUE

L'exploration du pôle postérieur par échographie commence par une exploration complète du segment postérieur en recoupant les informations données par les coupes dites « en champs » et par les coupes méridiennes. Après une exploration complète de la périphérie du globe, les coupes destinées à l'examen de la région

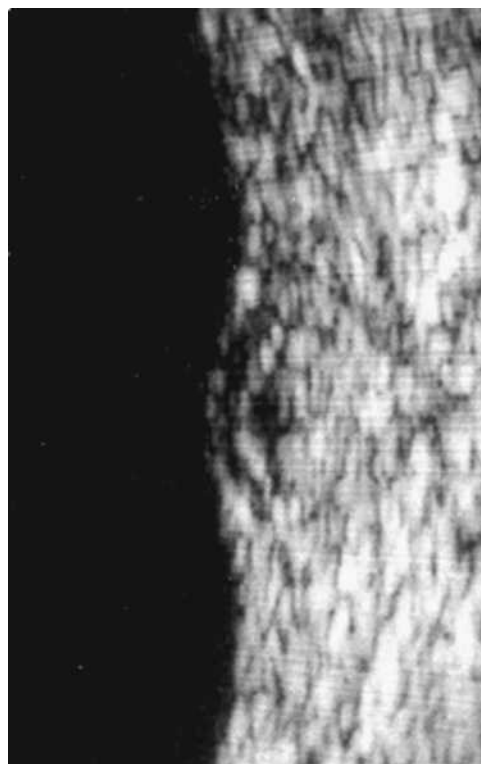


Fig. 5-70 Coupe maculaire verticale avec une sonde de 20 MHz d'un œdème maculaire associé à un décollement de l'épithélium pigmenté.

maculaire peuvent aussi être des coupes complémentaires orthogonales à axe vertical puis horizontal :

- les coupes verticales balayent le pôle postérieur de haut en bas avec inclinaison de la sonde de façon à passer alternativement sur la papille, puis en inter-papillo-maculaire, puis sur la région maculaire ; ce mouvement de va-et-vient se fait à gain élevé pour mieux visualiser les relations vitréorétiniennes, puis à gain plus faible pour mieux apprécier les détails de la paroi et notamment caractériser la présence d'un œdème maculaire soit diffus, soit avec présence de kystes intrarétiniens ;
- les coupes horizontales ont l'avantage de pouvoir imager, sur une même coupe, la région maculaire et la papille donnant ainsi une image plus facilement parlante pour le suivi ultérieur.

■ APPORTS DE L'ÉCHOGRAPHIE MACULAIRE

L'exploration échographique, en cas d'œdème maculaire, peut apporter des informations précieuses sur deux éléments importants : les relations vitréomaculaires et l'analyse de l'épaisseur et de l'échostructure de la paroi maculaire.

RELATIONS VITRÉOMACULAIRES

L'apport de l'échographie pour analyser la rétine en cas d'œdème maculaire peut être utile pour juger des possibles interactions du vitré et de ses tractions sur la rétine centrale ou péricentrale mais aussi au niveau des vaisseaux temporaux [4].

L'échographie permet de diagnostiquer la présence ou l'absence du décollement postérieur du vitré : ce diagnostic est fait par visualisation de la hyaloïde postérieure qui apparaît comme une fine membrane moyennement échogène, mais qui peut être suivie jusqu'à son adhérence en périphérie rétinienne (fig. 5-71a).

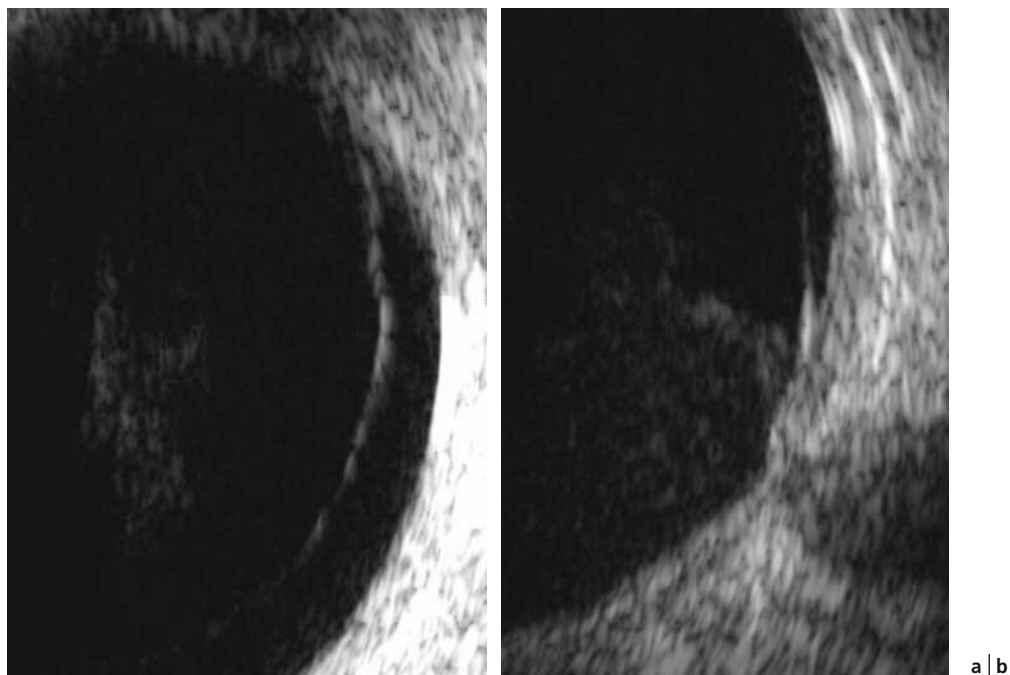


Fig. 5-71 Décollement postérieur du vitré avec hyaloïde postérieure se rattachant à la périphérie rétinienne (a) et aspect de traction vitréomaculaire tangentielle derrière une hémorragie intravitréenne (b).

Cette hyaloïde postérieure est aussi caractérisée par sa dynamique lente au moment de la mobilisation du regard du patient en cours d'examen.

La présence ou l'absence d'un décollement vitréen en regard du pôle postérieur peuvent être observées en échographie de façon plus complète qu'en OCT dont la fenêtre de visualisation est réduite en antéropostérieur et en latéral.

L'échographie peut montrer un aspect d'anneaux prépapillaires flottant dans la cavité vitréenne signant le décollement du vitré au niveau de la papille mais qui s'accompagne le plus souvent du détachement vitréomaculaire.

L'absence de décollement vitréen au niveau maculaire est parfois plus difficile à affirmer en OCT et en échographie ; dans ces cas, l'analyse échographique de la périphérie permet d'identifier la hyaloïde postérieure décollée et de la suivre jusqu'au pôle postérieur.

Lorsque le vitré reste adhérent à la région maculaire, il peut s'agir d'une adhérence physiologique sans signe de traction maculaire, mais l'échographie permet aussi d'identifier la présence de brides de vitré dont l'adhérence maculaire entraîne des phénomènes mécaniques de traction soit tangentielle (fig. 5-71b), soit antéropostérieure.

Cette analyse est souvent utile en cas d'œdème maculaire dans le cadre d'une rétinopathie diabétique, d'une occlusion veineuse ou d'une membrane épirétinienne.

L'évolution des tractions vitréorétiniennes peut se compliquer de décollement de rétine tractionnel (fig. 5-72).

ANALYSE DE L'ÉPAISSEUR MACULAIRE

L'échographie permet une image en coupe de la région maculaire avec la possibilité d'analyser le profil maculaire en incluant la visualisation d'un épaissement maculaire diffus ou localisé, plus ou moins associé à des logettes (fig. 5-73). Le rôle de l'échographie sera surtout un rôle diagnostique avec mise en évidence d'un épaissement maculaire [5] derrière des opacités des milieux. L'examen par OCT, lorsque la trans-

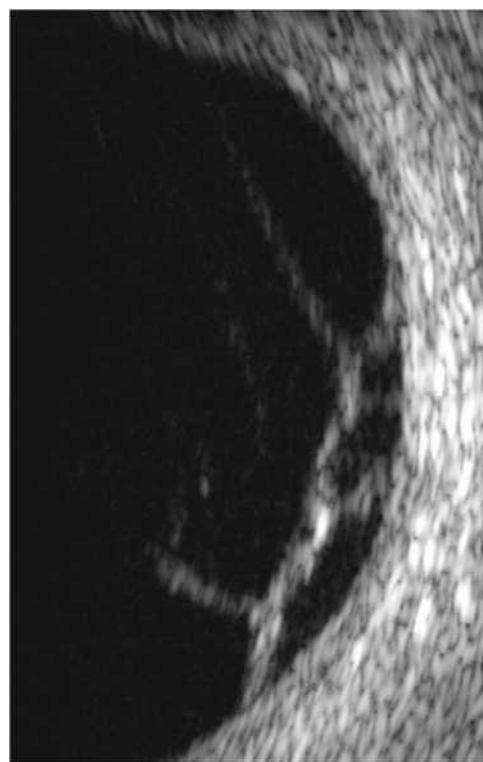


Fig. 5-72 Traction vitréenne avec aspect de décollement de rétine tractionnel dit en « toile de tente » dans le cadre d'une rétinopathie diabétique.

parence des milieux le permet, reste un outil plus précis pour l'analyse sémiologique fine. Ainsi, un œdème maculaire cystoïde peut être identifié derrière une hyalite grâce à l'échographie de 20 MHz avec visualisation des logettes intrarétiniennes

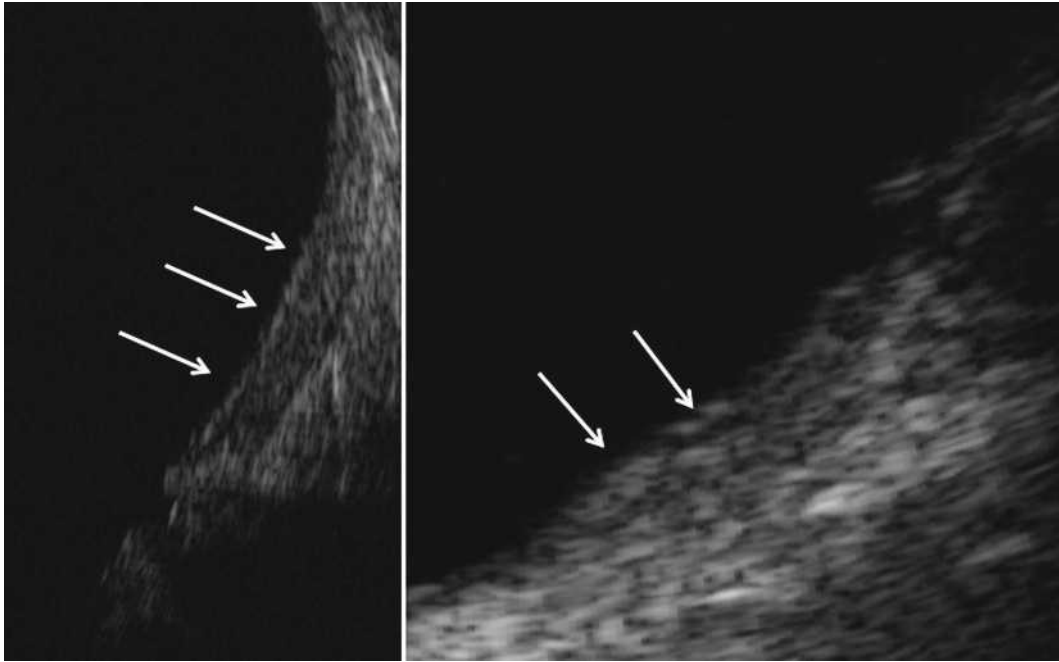


Fig. 5-73 Coupe maculaire en échographie de 10 MHz avec œdème maculaire diffus donnant un épaissement modéré (à gauche) et une zone d'épaississement assez écho-gène plus localisé avec OMC (à droite).

(fig. 5-74) ou derrière une cataracte dense en association à une membrane épirétinienne avec épaissement maculaire diffus (fig. 5-75).

L'échographie apporte un élément de bilan anatomique en cas de perte de transparence des milieux [6] avec la possibilité de révéler un œdème maculaire diffus ou localisé plus ou moins associé à des signes plus complexes. L'examen échographique pourra soit pousser à une décision thérapeutique



Fig. 5-74 Image en coupe avec une sonde de 20 MHz mettant en évidence l'épaississement maculaire avec présence de logettes d'OMC.



Fig. 5-75 Coupe maculaire en sonde de 20 MHz avec présence d'un « dédoublement maculaire » par présence d'une membrane épimaculaire et œdème rétinien diffus.

urgente (par exemple en cas de découverte d'un décollement rétinien [7]), soit s'inscrire dans une démarche de surveillance évolutive (par exemple dans le suivi de résorption des hémorragies vitréennes).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Pavlin CJ, Harasiewicz K, Sherar MD, Foster FS. Clinical use of ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 287-95.
- [2] Hewick SA, Fairhead AC, Culy JC, Atta HR. A comparison of 10 MHz and 20 MHz ultrasound probes in imaging the eye and orbit. *Br J Ophthalmol* 2004 ; 88 : 551-5.
- [3] Coleman DJ, Silverman RH, Chabi A, et al. High-resolution ultrasonic imaging of the posterior segment. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 1344-51.
- [4] Zvornicanin J, Jusufovic V, Cabric E, et al. Significance of ultrasonography in evaluation of vitreo-retinal pathologies. *Med Arch* 2012 ; 66 : 318-20.
- [5] Colangelo L, Mancini A, Lobefalo L, et al. Echobiometry of the ocular layers at the posterior pole. *Ophthalmologica* 1998 ; 212 : 27-9.
- [6] Lindgren G, Lindblom B. Causes of vitreous hemorrhage. *Curr Opin Ophthalmol* 1996 ; 7 : 13-9.
- [7] Capeans C, Santos L, Touriño R, et al. Ocular echography in the prognosis of vitreous haemorrhage in type II diabetes mellitus. *Int Ophthalmol* 1997 ; 21 : 269-75.

Tomographie en cohérence optique (OCT)

A. ERGINAY, D. GAUCHER

L'essentiel

- La tomographie en cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) permet d'obtenir des images de haute résolution de la rétine.
- Le *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT) permet une meilleure visualisation des modifications intra- et extrarétiniennes et de l'interface rétinovitréenne.
- Le SD-OCT permet de redéfinir la terminologie en se rapprochant des connaissances histologiques et analyse particulièrement bien l'interface vitréomaculaire.
- Le module *enhanced depth imaging-optical coherence tomography* (EDI-OCT) permet la visualisation et la mesure des couches choroïdiennes.
- Le *swept-source* OCT a une vitesse d'acquisition supérieure aux SD-OCT mais une résolution inférieure.
- L'analyse de l'OCT permet de caractériser l'œdème par la mesure de l'épaississement rétinien, la perte de la dépression fovéolaire, la présence de logettes kystiques ou d'un décollement séreux rétinien, et ce de façon évolutive.
- Les valeurs normales de l'épaisseur maculaire sont différentes d'un appareil à l'autre, car les lignes de référence de mesure de l'épaisseur maculaire varient selon les appareils.
- Avant la réalisation d'une cartographie maculaire, il faut s'assurer de l'absence d'artefacts induite par la mesure automatique.

■ GÉNÉRALITÉS

La tomographie en cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) est une technique d'imagerie rétinienne non invasive qui permet d'obtenir in vivo des images de haute résolution, en coupe antéropostérieure, des microstructures de la rétine et de

l'interface vitréorétinienne. La technique a été décrite pour la première fois en 1991 [1]. La première génération d'OCT (OCT 1 ou System 2000®, Humphrey Instruments, Inc.) a été commercialisée en 1996. Les deuxième et troisième générations ont suivi, 3 et 6 ans plus tard (OCT 2 en 1999 et Stratus OCT 3000®, Carl Zeiss, Meditec, Allemagne en 2002). Le fonctionnement de cette première génération d'OCT, dit *time-domain optical coherence tomography* (TD-OCT), ressemble à une échographie réalisée non pas avec des ultrasons, mais avec un faisceau laser produit par une interférométrie à basse cohérence. Dans ce système, une lumière, produite par une diode superluminescente, est divisée en deux faisceaux par un miroir semi-réfléchissant : le faisceau de référence et le faisceau d'examen. Le premier faisceau a un trajet connu : il se réfléchit sur un miroir mobile. Le deuxième, dirigé vers l'œil, se réfléchit sur la rétine. Les deux faisceaux réfléchis arrivent simultanément sur un détecteur et créent un signal d'interférence dont l'amplitude peut être mesurée (fig. 5-76). Le déplacement mécanique du miroir mobile d'arrière en avant permet d'obtenir une distance de parcours équivalente pour les deux signaux qui peuvent entrer en résonance et créer une interférence. L'analyse de cette interférence permet de déterminer la réflectivité des couches rétinienne en un point, au cours d'une acquisition de type A-scan : plus le signal rétinien réfléchi est important, plus l'interférence au signal de référence sera importante. La multiplication des A-scans permet d'obtenir un profil de réflectivité maculaire sur une distance déterminée. L'image obtenue s'apparente alors à une coupe histologique mais ne doit pas y être assimilée, car la réflectivité des couches rétinienne dépend de nombreux facteurs (biréfringence, dispersion, réflexion et focalisation du signal). Ainsi, toute anomalie de composition ou de morphologie d'une structure rétinienne peut se traduire par un changement de sa réflectivité. La vitesse d'acquisition est d'environ 250 à 400 A-scans par seconde. Une coupe antéropostérieure ou B-scan est constituée par différentes séquences d'A-scan (100 en OCT 1 et 2 et 512 en Stratus®). La résolution du Stratus® est de l'ordre de 7 à 10 µm et varie de façon inversement proportionnelle à la taille des coupes.

En 2006, une nouvelle génération d'appareil utilisant un spectromètre à la place de l'interféromètre, dit *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT) ou « *Fourier domain* », est arrivée sur le marché. Grâce à l'utilisation d'un spectromètre, le signal cible est décomposé en une multitude de longueurs d'onde. Un calcul mathématique (décomposée de Fourier) permet pour chaque onde d'obtenir la localisation du point réflecteur (grâce à la période de l'onde) et sa réflectivité (grâce à l'amplitude de l'onde). Ce système permet donc de localiser et caractériser la réflectivité d'un grand nombre de signaux réfléchis sur la rétine, sans mouvement d'un miroir de référence (fig. 5-77). Cela permet une augmentation de la vitesse d'acquisition des images de 25 000 à 75 000 A-scans/seconde, et donne une excellente qualité de l'image en diminuant les artefacts dus aux mouvements de l'œil. La résolution longitudinale de ces appareils se situe entre 4 et 6 µm. Grâce à l'amélioration de la résolution et de la vitesse d'acquisition, le SD-OCT permet une meilleure visualisation des modifications intra- et extrarétiniennes (limitante interne, cavités cystoïdes, exsudats lipidiques, jonction de segments externes-internes des photorécepteurs, épithélium pigmentaire, décollement fovéolaire) et de l'interface rétinovitréenne (limitante externe, hyaloïde, séparation vitréomaculaire, membrane épimaculaire, traction vitréomaculaire). Il permet également la multiplication du nombre de coupes et une reconstruction 3 D (50 à 256 coupes étagées). Les différentes lésions du fond d'œil sont repérées plus précisément. La mesure de l'épaisseur et la cartographie maculaire sont plus précises et sans interpolation.

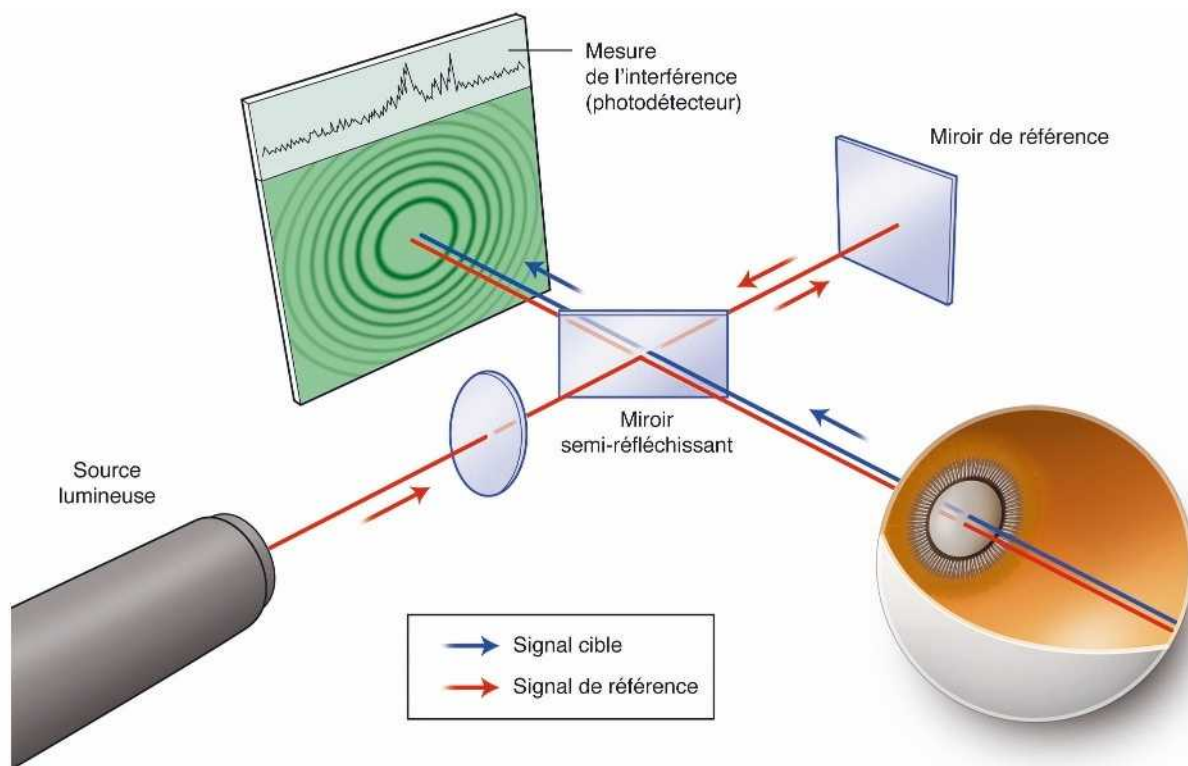


Fig. 5-76 Schéma du fonctionnement des TD-OCT.

La mobilité du miroir permet de créer des interférences entre un signal de référence et le signal venant de la rétine. Ces interférences permettent de calculer la réflectivité du tissu rétinien.

Le SD-OCT donne des images en coupe de la macula avec un tel détail qu'il a été nécessaire de revisiter la nomenclature des termes utilisés, à la lumière des comparaisons entre l'OCT et les connaissances histologiques. Une des notions nouvelles de cette nomenclature porte sur ce qui était appelé la ligne de jonction des articles externes et internes des photos récepteurs (*inner and outer segment junction line*). Cette ligne hyper-réfléctive très visible appartient en fait totalement à l'article interne des photorécepteurs. Sa visibilité est due à la réfringence d'un amas de mitochondries appelé « ellipsoïde ». Le nouveau terme proposé est donc « zone ellipsoïde ». La zone d'interdigitation correspond à la zone où l'extrémité des articles externes des photorécepteurs se mêle aux villosités apicales des cellules de l'épithélium pigmentaire (fig. 5-78).

■ DIFFÉRENTS TYPES D'APPAREILS

Les SD-OCT actuels offrent aussi d'autres outils d'imageries. L'OCT peut permettre de combiner de multiples procédés d'imagerie comme des clichés en couleurs, en autofluorescence, en angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine. Les nouveaux modules optiques permettent l'examen en OCT du segment antérieur ou en ultra-grand champ. Les développements de logiciels et d'algorithmes offrent de nouvelles fonctions telles que l'EDI-OCT ou l'OCT « en face ».

ENHANCED DEPTH IMAGING–OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (EDI-OCT)

Le module *enhanced depth imaging–optical coherence tomography* (EDI-OCT) a été développé pour améliorer la netteté de l'image

en profondeur constituant une sorte de « mise au point » plus postérieure de l'OCT [2]. Elle permet la visualisation et la mesure des couches choroïdiennes. Actuellement, la plupart des machines sur le marché proposent ce module. Dans les œdèmes maculaires importants, ce module peut être utile car il permet une meilleure évaluation de l'état de l'épithélium pigmentaire et de la jonction segments externes–segments internes des photorécepteurs ou zone ellipsoïde (fig. 5-79). De plus, dans des maladies œdémateuses ou pseudo-œdémateuses comme dans la CRSC, la choroïde peut être anormale.

COMBINED DEPTH IMAGING–OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (CDI-OCT)

Dans certains cas avec l'EDI-OCT, l'image de la surface interne de la rétine et de l'interface vitréorétinienne pourrait être moins bonne que celle de la choroïde. La technique du *Combined depth imaging–optical coherence tomography* (CDI-OCT) permet d'analyser l'ensemble de la rétine sur la même image. Il consiste à réaliser l'examen lors du moyennage, d'abord en mode normal, puis l'autre moitié en mode EDI (fig. 5-80).

OCT « EN FACE »

L'OCT « en face » (voir aussi plus loin dans ce chapitre « OCT "en face" ») est une nouvelle approche d'imagerie en 3D. Grâce à une segmentation des couches rétinienne, il permet d'obtenir des images transverses (C-scans ou frontales) de la rétine. Un algorithme de traitement d'images permet de mettre en évidence des néovaisseaux, des lésions vasculaires, des mailles fovéolaires anormales, de préciser l'extension de certaines lésions, etc. (fig. 5-81 et 5-82).

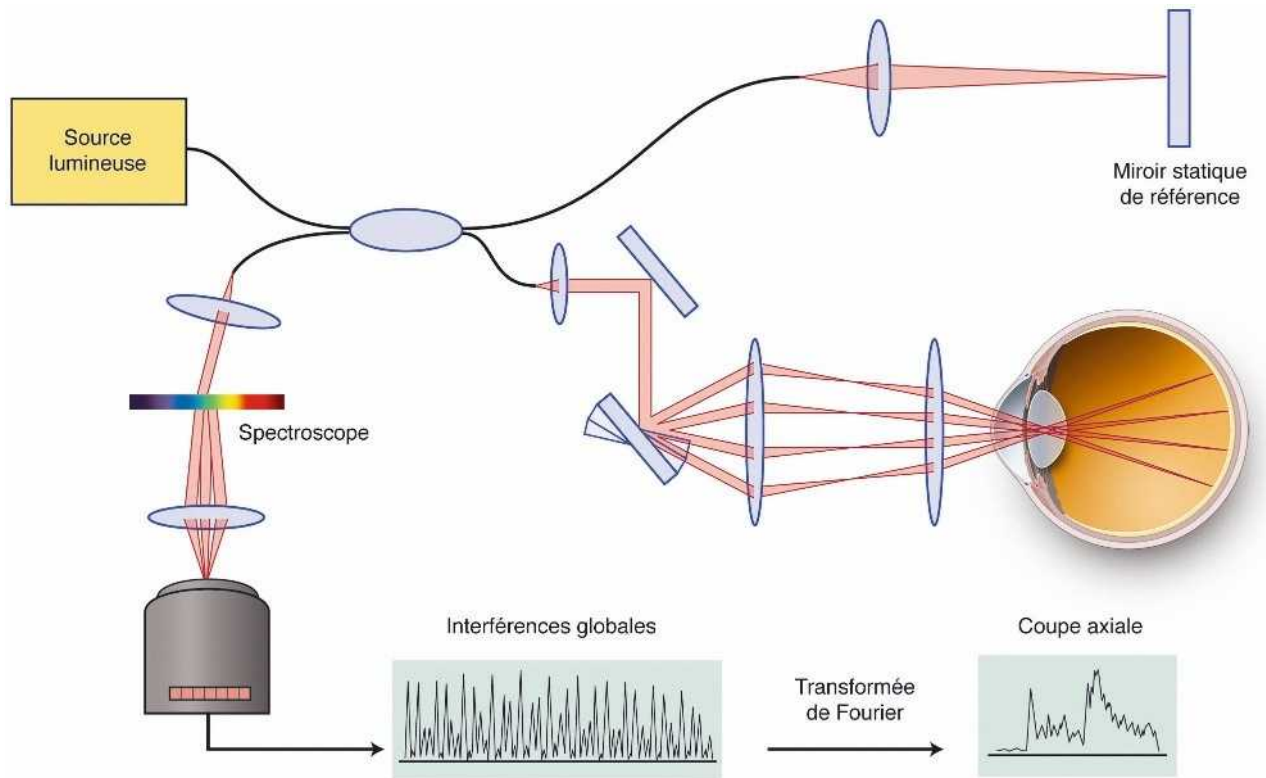


Fig. 5-77 Schéma de fonctionnement du SD-OCT.

Le miroir de référence n'est plus mobile, le signal issu de la rétine passe par un spectromètre, ce qui améliore la rapidité d'acquisition des données.

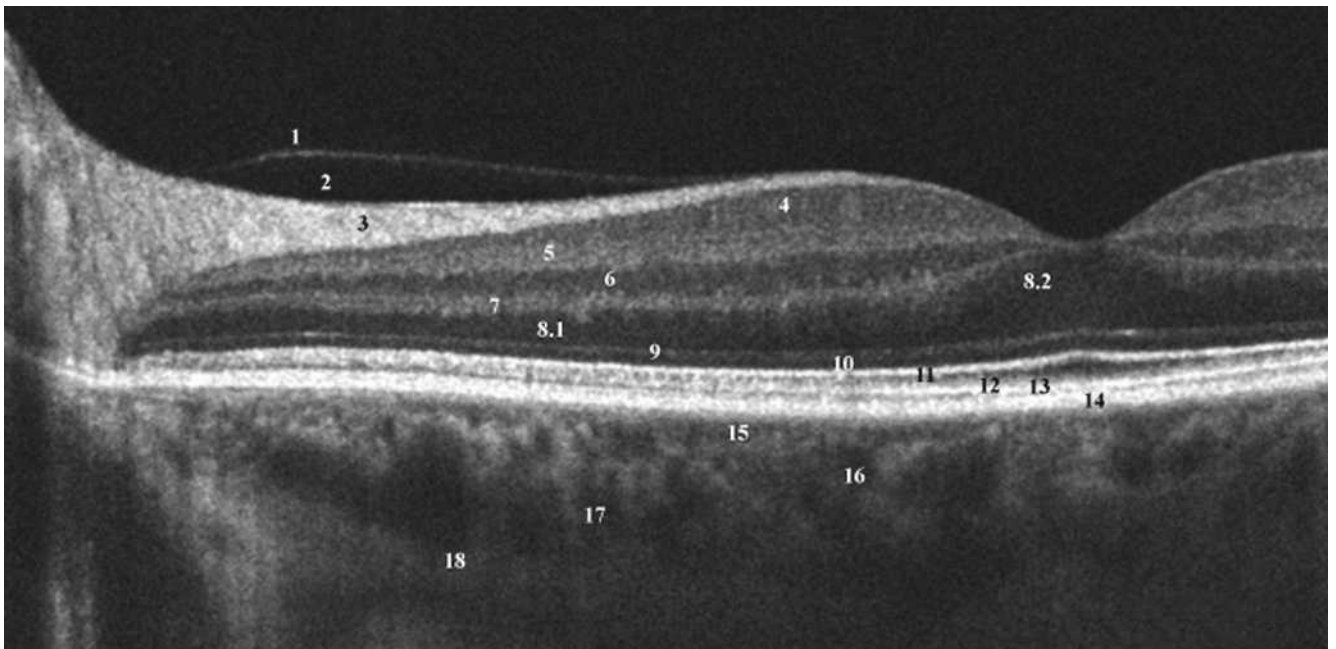


Fig. 5-78 Segmentation des couches rétinienne de la macula d'un œil normal.

1 : cortex vitréen postérieur ; 2 : espace pré-rétinien ; 3 : couche des fibres optiques ; 4 : couche des cellules ganglionnaires ; 5 : couche plexiforme interne ; 6 : couche nucléaire interne ; 7 : couche plexiforme externe ; 8.1 : couche nucléaire externe ; 8.2 : couche des fibres de Henlé ; 9 : membrane limitante externe ; 10 : zone myoïde ; 11 : zone ellipsoïde ; 12 : segments externes des photorécepteurs ; 13 : zone d'interdigitation ; 14 : complexe EP/membrane de Bruch ; 15 : choriocapillaire ; 16 : couche de Sattler ; 17 : couche de Haller ; 18 : jonction choroïdo-sclérale.

ANGIOGRAPHIE-OCT

Une nouvelle technologie angiographie-OCT (angio-OCT) ou OCT-angiographie a vu le jour depuis 2012 [3]. Elle est fondée sur la différence de signal entre les structures en mouvement et les

structure statiques. L'angio-OCT est commercialisée depuis 2014 (Angiovue®, Optovue Inc., Fremont, États-Unis). Cette technique permet la visualisation du réseau vasculaire rétinien et choroïdien sans injection de produit de contraste [4]. L'angio-OCT permet la

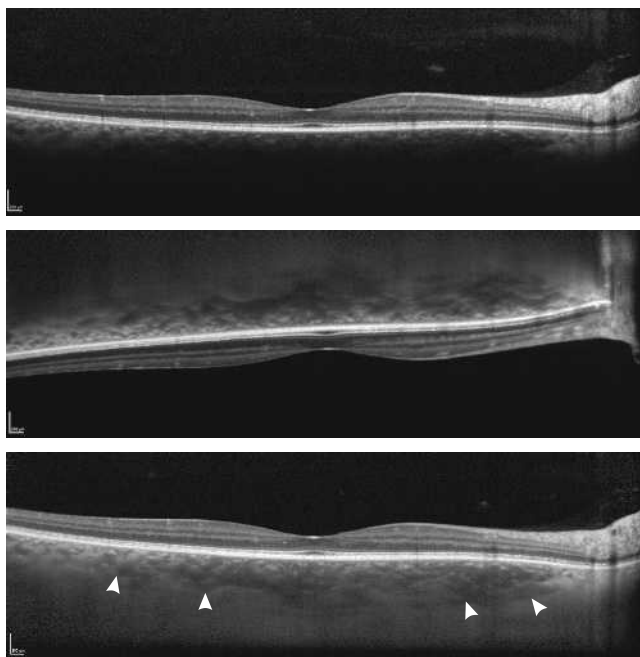


Fig. 5-79 Examen en mode EDI.

a. Coupe sans EDI d'un œil normal. b. Image inversée sans EDI obtenue en avançant l'OCT vers le patient. La choroïde est mieux visible. c. Image en mode EDI. La choroïde est bien visible et bien différenciée de la sclère (flèches).

a
b
c

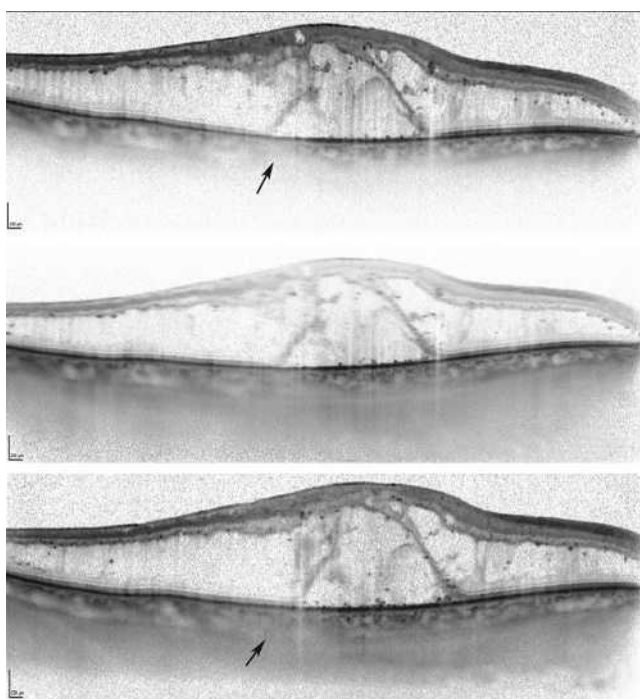


Fig. 5-80 Différences de visualisation des structures rétinocoroïdiennes selon la modalité d'acquisition des images en SD-OCT.

a. En acquisition standard, la rétine interne est bien contrastée mais les limites de la choroïde (flèche) et la ligne ellipsoïde sont peu précises par manque de contraste. b. En mode EDI, les couches internes sont plus contrastées et mieux visualisées mais les couches externes sont alors moins contrastées. c. On peut améliorer encore la qualité de la coupe maculaire en réalisant une acquisition combinée standard puis EDI sans arrêter la sommation. Le contraste est meilleur sur l'ensemble des couches rétinienne, la limite de la choroïde est mieux vue (flèche).

a
b
c

visualisation des micro-anévrismes [2], mais ces derniers paraissent moins nombreux que sur l'angiographie à la fluorescéine. Des études comparatives sont nécessaires pour déterminer la place de ce nouvel examen dans la pratique quotidienne. L'angio-OCT pourrait également avoir un intérêt dans le diagnostic des ischémies maculaires et des néovaisseaux prérétiniens également bien visibles grâce à cette technique (fig. 5-83).

SWEPT-SOURCE OCT

Le *swept-source* OCT (également appelé *frequency domain*-OCT [FD-OCT]) combine les avantages du SD-OCT et du TD-OCT. Il utilise une source variable en longueur d'onde et l'enregistrement du signal se fait avec un photodétecteur. L'avantage de cette technique est sa vitesse inégalée d'acquisition par rapport au SD-OCT (certains *swept-source Fourier domain mode locking* [FDML] atteignent jusqu'à 370 000 scans/seconde) mais la résolution axiale est cependant moins bonne que sur les prototypes SD-OCT.

Un modèle de FD-OCT, Topcon 3D OCT® (Topcon Europe, Capelle aan Den IJssel, Pays-Bas) a été commercialisé récemment. L'utilisation d'une plus longue longueur d'onde (1050 nm versus 840 nm) permet une meilleure visualisation des structures rétinienne externes et choroïdiennes masquées par l'EP. La grande vitesse de balayage (100 000 A-scans/seconde contre 50 000 à 70 000 A-scans/seconde) accélère l'acquisition de B-scans, permettant ainsi d'obtenir un plus grand nombre de scans parfois grand champ (12 mm versus 6–9 mm avec SD-OCT classique). La visualisation du corps vitré paraît plus précise, mais semble être en rapport avec une meilleure sommation des images par un plus grand nombre de coupes (certaines machines en SD-OCT à 70 000 scans/seconde arrivent au même résultat). La longueur d'onde permet certes une plus grande pénétration tissulaire du laser, mais l'utilisation d'une sommation des images est cependant indispensable pour faciliter la visualisation de la choroïde. Les limites de la choroïde sont plus précises, ce qui facilite les mesures d'épaisseur (fig. 5-84). Un logiciel permettant de réaliser des cartographies de l'épaisseur choroïdienne a également été développé.

■ ASPECT DE L'ŒDÈME MACULAIRE EN OCT INDÉPENDAMMENT DE SA CAUSE

L'OCT permet d'apprécier l'architecture rétinienne. Pour beaucoup, l'œdème est par définition lié à une exsudation intra- ou sous-rétinienne, extracellulaire et parfois intracellulaire. L'analyse des coupes OCT a permis de définir des critères anatomiques liés à l'œdème et à l'exsudation : l'épaississement rétinien, la perte de la dépression fovéolaire, la présence de logettes kystiques ou d'un décollement séreux rétinien sont des marqueurs de l'œdème maculaire (fig. 5-85). L'analyse fine permet de déterminer des facteurs de mauvais pronostic, comme l'atteinte de la ligne ellipsoïde, et bien souvent la cause de l'œdème : des néovaisseaux choroïdiens, une choroïde épaissie dans la CRSC, une traction vitréomaculaire, une fossette colobomateuse, etc.

■ INTERFACE VITRÉOMACULAIRE

L'interface vitréomaculaire est particulièrement bien analysable en OCT. La hyaloïde postérieure est visible en OCT sous la forme d'une ligne fine hyper-réfléctive en avant de la rétine. L'OCT est une aide importante pour déterminer la présence d'un décollement partiel du vitré : la hyaloïde postérieure n'est pas visible en OCT si le vitré n'est pas décollé, car elle est totalement adhérente à la rétine et se

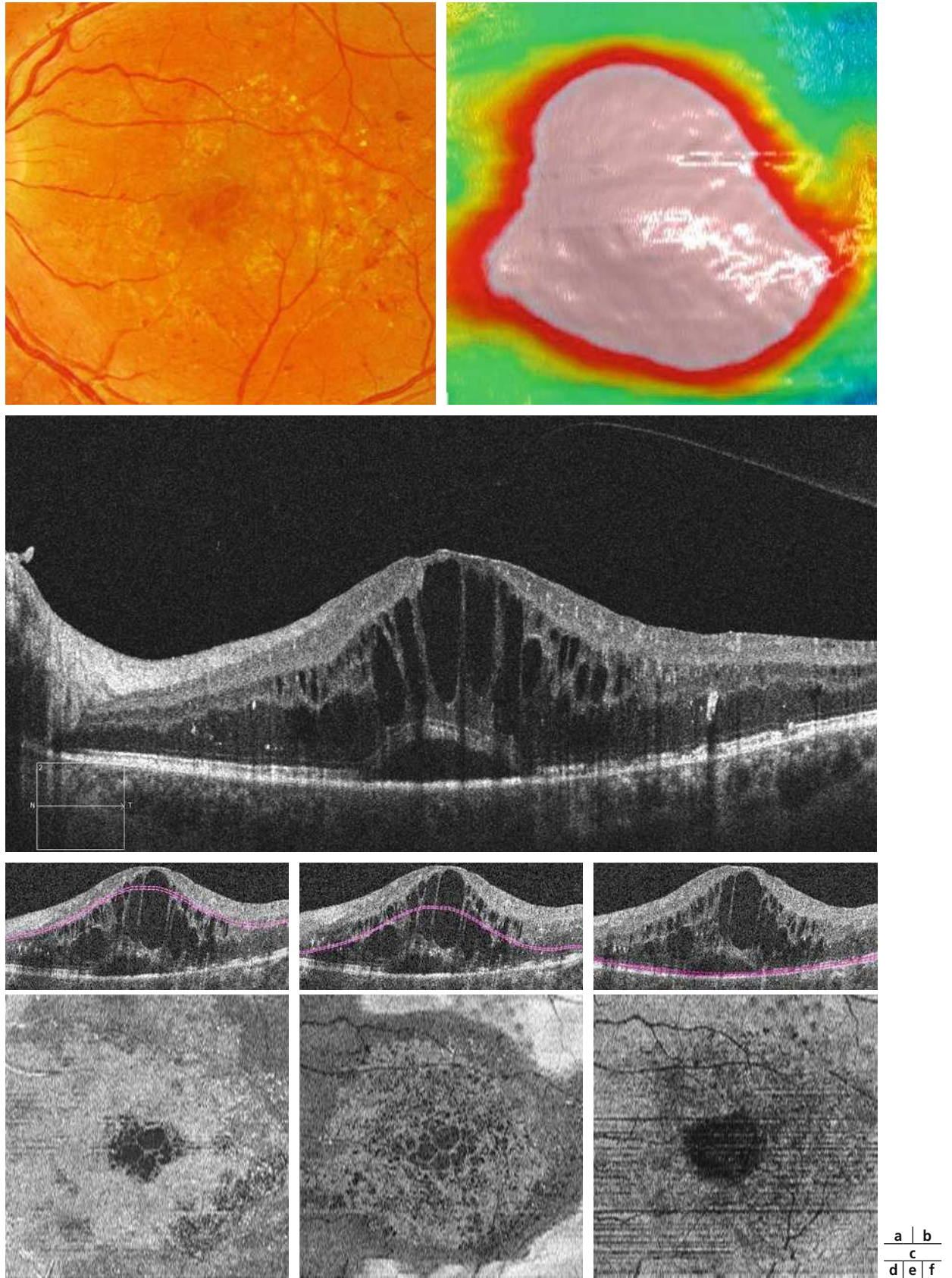


Fig. 5-81 Œdème maculaire diabétique vu en OCT « en face ».

a. Sur le cliché en couleurs du pôle postérieur de l'OG, on voit quelques rares hémorragies, des cicatrices de laser extrafovéolaires sans exsudats. b. La cartographie en 3D montre un OM sévère et saillant. c. La coupe maculaire de 9 mm montre un OMC, un décollement postérieur du vitré et un décollement séreux rétinien. d. La segmentation au niveau de la couche plexiforme interne montre bien les grosses logettes centrales. e. La segmentation au niveau de la couche plexiforme externe permet de voir de nombreux petits kystes qui recouvrent toute la surface maculaire. f. Enfin, la segmentation au niveau de la couche ellipsoïde permet de voir l'étendue du décollement séreux rétinien.

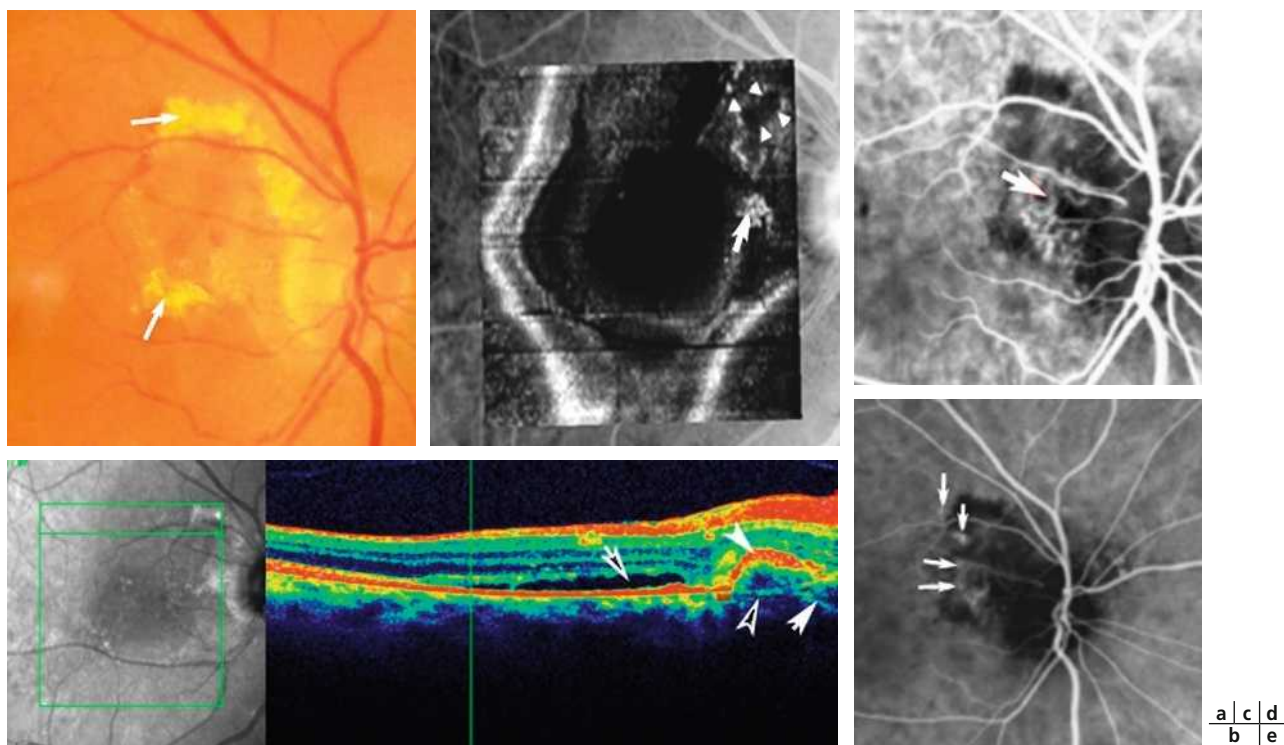


Fig. 5-82 Œdème maculaire associé à une vasculopathie polypoïdale.

a. On note une zone d'exsudation sur la photographie en couleurs du FO. b. L'OCT montre à ce niveau un décollement de l'épithélium pigmentaire (tête de flèche pleine) et un décollement séreux rétinien (flèche vide). On voit la membrane de Bruch tendue (tête de flèche pleine) et probablement le réseau vasculaire anastomotique (flèche pleine). c. L'OCT en face permet de confronter les données axiales et frontales : on visualise le décollement de l'épithélium pigmentaire (têtes de flèche) et également le réseau vasculaire anastomotique associé (flèche). L'ICG montre bien le réseau anastomotique (d) et les polypes (e).

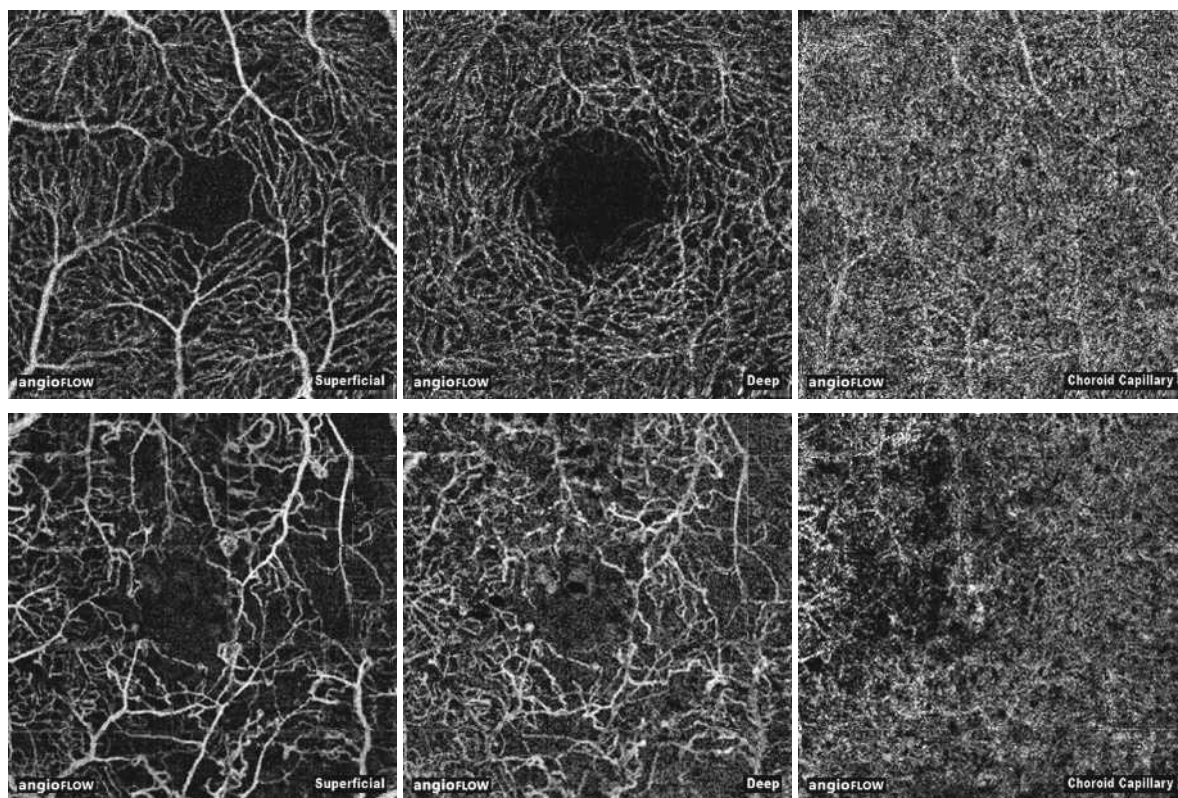


Fig. 5-83 Maille capillaire périfovéolaire superficielle, profonde et couche choriocapillaire à l'examen en angio-OCT (Optovue®) d'un œil normal (a) et d'un œil de patient présentant une rétinopathie diabétique (b).

On note une nette raréfaction des capillaires et des AMIR chez le patient diabétique.

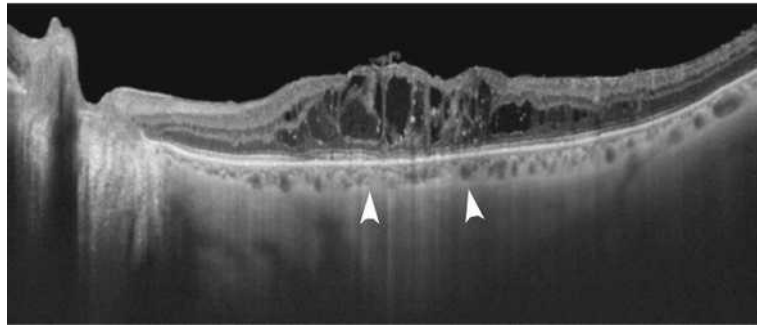


Fig. 5-84 OMD et swept-source OCT.

La choroïde et la sclère sont bien visibles malgré l'effet de masquage de la rétine épaissie (flèches).

confond avec l'hyper-réflexivité de la rétine interne. Elle n'est pas non plus visible en cas de décollement postérieur du vitré (DPV) complet. La profondeur de champ de l'OCT est d'environ 2 mm et elle n'est pas suffisante pour visualiser une hyaloïde totalement détachée de la rétine. Cette caractéristique va être modifiée par l'apparition des OCT grand champ et surtout les swept-source OCT qui ont une résolution axiale et transversale améliorée et une profondeur de champs de 5 à 6 mm. Enfin, les anomalies d'attache vitréorétinienne sont parfaitement observables en OCT et peuvent être associées à des œdèmes maculaires (voir chapitre 13.3).

■ MESURE DE L'ÉPAISSEUR

L'OCT permet d'obtenir des mesures de l'épaisseur rétinienne, en particulier au niveau de la macula. Cet examen permet une analyse quantitative de l'OM en étudiant les modifications structurales intrarétiniennes et l'interface vitréofovéolaire grâce à une image bidimensionnelle. La mesure de l'épaisseur maculaire est effectuée avec un logiciel de cartographie maculaire ou *mapping*.

Depuis l'avènement des SD-OCT, les cartographies sont calculées à partir des balayages 3D. Sur chacune des coupes, l'épaisseur rétinienne est calculée au niveau de tous les points régulièrement espacés. L'OM sur la cartographie maculaire est représenté de deux façons différentes qui donnent des renseignements complémentaires : la cartographie en couleurs et la cartographie des épaisseurs rétinienne moyennes. La cartographie en couleurs donne une représentation topographique de l'épaisseur rétinienne calculée à partir des valeurs mesurées sur chacune des coupes, si bien que les valeurs situées entre deux coupes sont extrapolées par le logiciel et non pas mesurées. Sur cette représentation, les couleurs chaudes montrent les zones d'épaississement rétinien et les couleurs froides les zones d'épaisseur normale (fig. 5-86).

La seconde représentation donne une moyenne de l'épaisseur rétinienne dans les différents secteurs de la grille d'évaluation de l'œdème maculaire de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), elle-même constituée de trois cercles concentriques de 1000, 3000 et 6000 μm de diamètre, centrés sur le point de

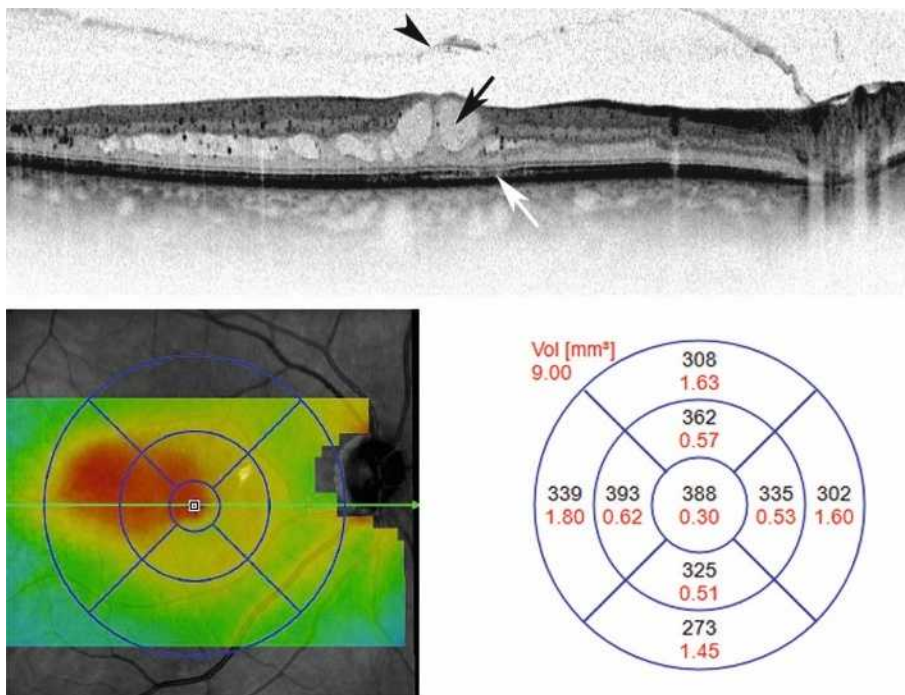


Fig. 5-85 OCT typique d'un œdème maculaire.

a. Sur le profil maculaire, on peut noter la présence de logettes kystiques (flèche noire), une hyaloïde postérieure épaissie (tête de flèche) mais sans traction vitréorétinienne évidente. Il existe une perte de la dépression fovéolaire qui suggère un épaississement rétinien central. L'hypodensité des fibres de Henlé et la disparition des couches internes hyper-réflexives signalent la zone fovéolaire (flèche noire). Enfin, on note une diminution de la réflectivité de la ligne ellipsoïde (flèche blanche) qui n'est pas due à une structure hyper-réflexive sus-jacente. b, c. L'épaississement rétinien est confirmé par les cartographies maculaires.

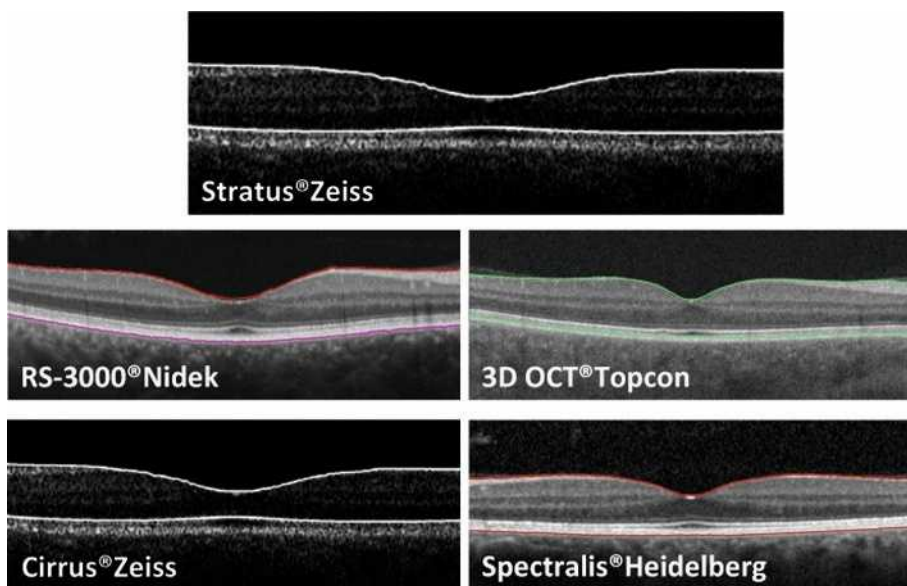


Fig. 5-86 Coupe de macula normale avec différents OCT.

Les lignes de référence pour la mesure de l'épaisseur maculaire sont différentes selon les OCT. Sur l'OCT Stratus®, la ligne de référence postérieure est localisée à la jonction des segments internes et externes des photorécepteurs. Sur le Cirrus®, cette ligne est plus postérieure, au niveau de l'épithélium pigmentaire, et sur le Spectralis®, elle est localisée au niveau de la membrane de Bruch. Pour les autres SD-OCT, elle est plus antérieure.

fixation. La macula est ainsi divisée en neuf territoires différents dans chacun desquels figure l'épaisseur rétinienne moyenne. Cette épaisseur rétinienne moyenne sectorielle est calculée à partir des mesures ponctuelles réalisées le long des lignes de coupe (fig. 5-87). La valeur du point central est une donnée importante, car elle représente l'épaisseur rétinienne fovéolaire et serait probablement la valeur la mieux corrélée à l'acuité visuelle. Ces mesures

représentent un progrès majeur dans la prise en charge de l'OM. La reproductibilité des mesures d'épaisseur rétinienne par réalisation d'une cartographie est bonne à condition de réaliser des coupes passant toutes par la fovéa. Or, en cas d'OM, la dépression fovéolaire a souvent disparu. Le repère le plus fiable est alors l'image du dôme hyporélectif intrarétinien correspondant aux fibres de Henlé.

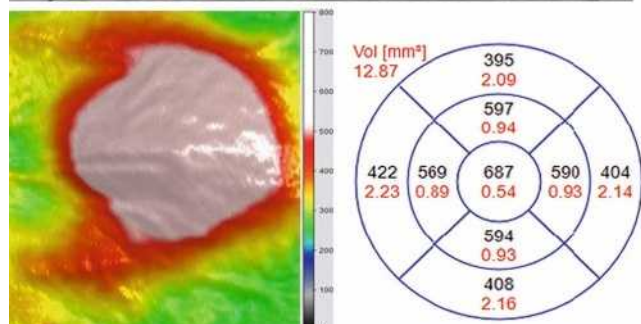
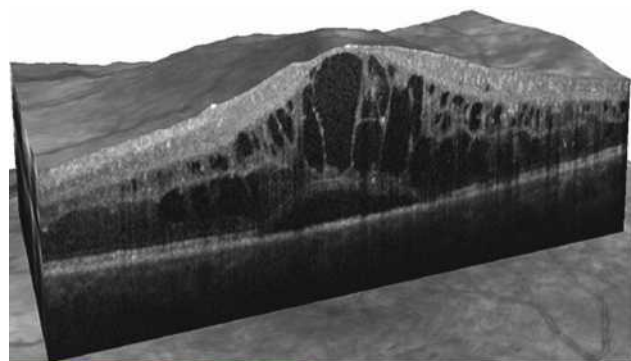


Fig. 5-87 a-c. Diverses représentations OCT d'un œdème maculaire.

À part le scan du profil maculaire, les SD-OCT sont capables d'utiliser les différentes mesures pour recréer une représentation 3D de l'œdème (a), une cartographie en couleurs de l'épaisseur rétinienne où les couleurs chaudes correspondent aux zones épaissies (b) et une cartographie des épaisseurs et des volumes rétinien selon la « grille » ETDRS (c).

Les SD-OCT permettent une répartition plus homogène des points mesurés sur toute la région maculaire par rapport au TD-OCT. L'emplacement et les paramètres d'une ligne de coupe peuvent être gardés en mémoire et reproduits lors d'un examen ultérieur chez un même patient, permettant ainsi un examen comparatif aisé et reproductible. Il est possible d'afficher la cartographie selon une grille d'ETDRS mais aussi en damier.

L'apparition des nouveaux modèles d'OCT sur le marché a créé un vrai problème de normalisation des valeurs normales de l'épaisseur maculaire qui sont différentes d'un appareil à l'autre. Ceci est lié au fait que les lignes de référence de mesure de l'épaisseur maculaire varient selon les appareils. Ainsi, sur le Stratus®, la ligne de référence postérieure correspondait à la ligne de jonction des segments internes et externes des photorécepteurs. Sur le Cirrus®, cette ligne est plus postérieure, au niveau de l'épithélium pigmentaire, et sur le Spectralis®, elle est localisée au niveau de la membrane de Bruch. Pour les autres SD-OCT, elle est plus antérieure. Ces différences impliquent que les épaisseurs maculaires sont différentes d'un appareil à l'autre et qu'il est préférable de garder toujours le même appareil pour suivre l'évolution d'un OM. Les valeurs normatives pour chaque appareil seront utilisées pour définir l'épaississement rétinien débutant du patient. Ainsi, on considérera que la rétine est épaissie lorsque l'épaisseur rétinienne est supérieure à l'épaisseur rétinienne normale ± 2 déviations standard (tableau 5-7).

■ REPRODUCTIBILITÉ

Il existe une excellente reproductibilité de la mesure de l'épaisseur maculaire avec les SD-OCT. La reproductibilité de la mesure de l'épaisseur maculaire est encore meilleure pour les SD-OCT ayant la fonction de eyetracking qui permet d'obtenir des mesures extrê-

Tableau 5-7 – Valeurs moyennes de l'épaisseur centrale maculaire normale mesurée avec différentes machines OCT.

Type d'OCT	Stratus OCT 3000® TD-OCT	Cirrus® SD-OCT	RTVue-100® SD-OCT	Spectralis® SD-OCT	Topcon 3D OCT® SD-OCT
Épaisseur rétinienne centrale (± écart type) (µm)	201 (± 28)	269 (± 27)	259 (± 21)	283 (± 27)	229 (± 24)

(Tiré de Giani A, et al. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 150 : 815.)

mement reproductibles de l'épaisseur maculaire, avec un coefficient de variation très faible de l'ordre de 8 µm [5].

L'amélioration de la vitesse d'acquisition des SD-OCT a diminué les artefacts liés aux micromouvements oculaires, mais les artefacts en rapport avec certaines structures intrarétiniennes demeurent inchangés. Ainsi, les exsudats lipidiques intrarétiniens apparaissent comme des structures hyper-réfléctives masquant la réflectivité du complexe épithélium pigmentaire-choriocapillaire sous-jacent. Il en résulte un défaut dans la ligne de profil postérieure de la rétine. Le logiciel de mesure de l'épaisseur rétinienne corrige automatiquement cette anomalie par interpolation linéaire, cependant, si les exsudats sont de grande taille, la correction par interpolation linéaire ne fonctionne pas, et la mesure de l'épaisseur rétinienne peut être alors erronée.

Plus rarement, la hyaloïde postérieure peut avoir une réflectivité anormalement élevée, le logiciel positionnant alors la ligne de profil antérieure sur cette hyaloïde au lieu de reconnaître la surface rétinienne, ce qui conduit à une surestimation de l'épaisseur rétinienne (fig. 5-88 et 5-89). En cas de trouble des milieux, la baisse importante du signal rend impossible l'utilisation de la mesure automatique.

Dans toutes ces situations, avant la réalisation d'une cartographie maculaire, il convient d'analyser au préalable les coupes en mode *retinal thickness*, afin de s'assurer que la mesure automatique n'a pas introduit d'artefacts. En cas d'erreur importante,

cette mesure peut être effectuée manuellement en positionnant des index sur les limites externes et internes de la rétine.

Il existe plusieurs modalités de cartographie maculaire selon la génération et les modèles, mais les cartographies obtenues à partir de scans parallèles et horizontaux semblent devenir le standard actuellement en pratique clinique, les autres types d'acquisition étant moins systématiques (fig. 5-90). Les comparaisons récentes entre différents SD-OCT utilisaient d'ailleurs ce type de *mapping* (cube pour le Cirrus® et le volume de 49 lignes *high speed* de 20° × 20° pour le Spectralis®). Une marge d'erreur inférieure à 20 % est présente en cas de changement de machine entre deux *mappings*. Sur une même machine, la reproductibilité donne une marge d'erreur de moins de 10 %. Pour définir ces marges d'erreur, on peut utiliser une mesure standardisée rapportée à la mesure du Stratus®. Des équations pour convertir une mesure sur un SD-OCT (c'est-à-dire RTVue®, Cirrus® et Spectralis®) en mesure « standardisée Stratus® » ont été publiées [6, 7]. Par exemple, les valeurs de l'épaisseur centrale mesurée sur le RTVue® peuvent être converties en valeur « Stratus® » selon cette formule : $\text{Stratus}^{\circledR} = -43,55 + 0,98 \times \text{RTVue}^{\circledR}$.

■ CONCLUSION

L'OCT permet de diagnostiquer et de suivre dans le temps un œdème maculaire. Il permet souvent de déterminer également

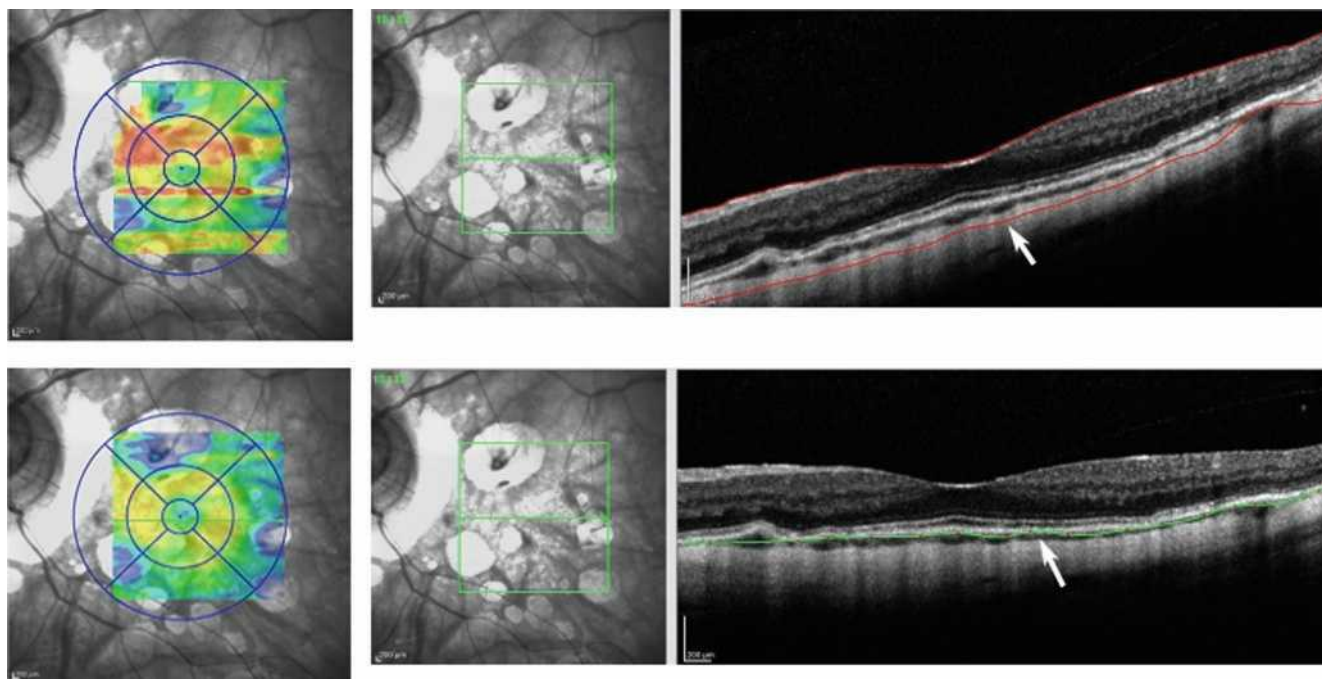


Fig. 5-88 Exemple d'artefact suggérant injustement la présence d'un œdème maculaire sur un œil myope fort.

La cartographie en couleurs montre un épaississement central à 300 µ (a, à gauche). La vérification des lignes de segmentation montre que la membrane de Bruch a été mal repérée et que la ligne se situe dans la choroïde (a, à droite). Une fois les lignes de segmentation postérieures corrigées (b, à droite), la cartographie en couleurs redevient normale, il n'y a pas d'œdème maculaire (b, à gauche).

a
b

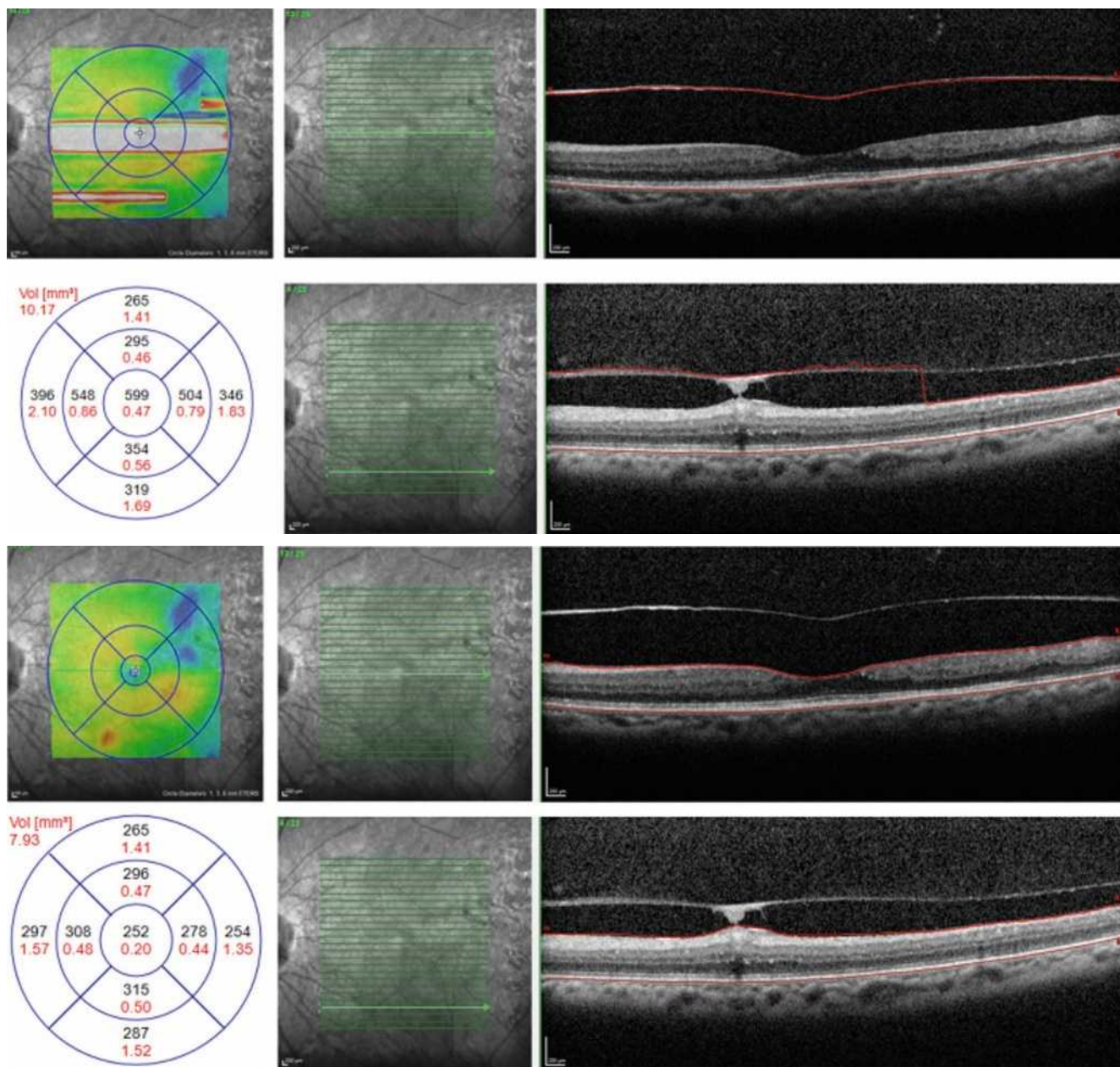


Fig. 5-89 Autres exemples d'artefacts.

a. L'hyper-réflexivité de la hyaloïde postérieure épaisse et partiellement décollée de la rétine est perçue par le logiciel comme la membrane limitante interne et fausse la cartographie et les mesures d'épaisseur rétinienne. b. Après correction manuelle des artefacts, la cartographie est modifiée : l'épaisseur maculaire est passée de 599 à 252 μm.

l'origine de l'œdème et les nouvelles fonctionnalités de l'OCT laissent entrevoir la possibilité de mieux observer les anomalies vasculaires associées à l'œdème, ainsi que les anomalies de l'attache vitréomaculaire.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991 ; 254 : 1178-81.
 [2] Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 146 : 496-500.
 [3] Motaghianezam SM, Koos D, Fraser SE. Differential phase-contrast, swept-source optical coherence tomography at 1060 nm for in vivo human retinal and choroidal vasculature visualization. *J Biomed Opt* 2012 ; 17 : 026011.

[4] Huang Y, Zhang Q, Thorell MR, et al. Swept-source OCT angiography of the retinal vasculature using intensity differentiation-based optical microangiography algorithms. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014 ; 45 : 382-9.
 [5] Sohn EH, Chen JJ, Lee K, et al. Reproducibility of diabetic macular edema estimates from SD-OCT is affected by the choice of image analysis algorithm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 ; 54 : 4184-8.
 [6] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Bressler SB, Edwards AR, Chalam KV, et al. Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography retinal thickness measurements and conversion to equivalent time-domain metrics in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2014 ; 132 : 1113-22.
 [7] Bressler SB, Edwards AR, Andreoli CM, et al. Reproducibility of Optovue RTVue optical coherence tomography retinal thickness measurements and conversion to equivalent Zeiss Stratus metrics in diabetic macular edema. *Transl Vis Sci Technol* 2015 ; 4 : 5.

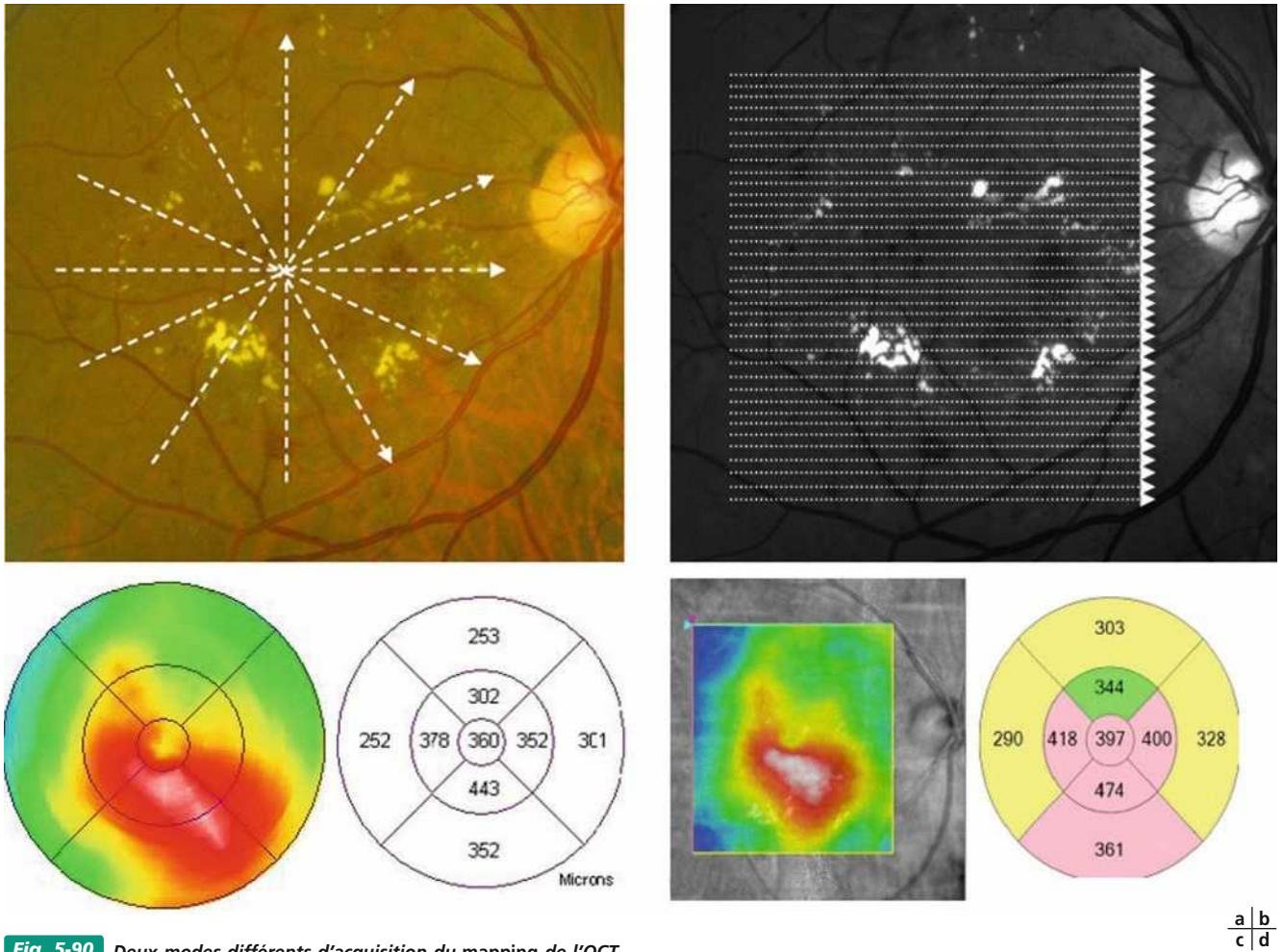


Fig. 5-90 Deux modes différents d'acquisition du mapping de l'OCT.

Les scans peuvent être disposés de façon radiaire, centrés par le point de fixation (a). Ce type d'acquisition était le seul possible sur le TD-OCT. Les SD-OCT offrent plus de possibilités, mais les lignes horizontales plus ou moins espacées sur une aire carrée de la macula sont devenues le mode d'acquisition standard (b). Pour un même œdème, deux OCT différents peuvent donner des résultats d'épaisseur très différents en fonction de leur système de segmentation. Les mappings des TD-OCT (c) mesurent des valeurs d'environ 50 μ inférieures à celle des SD-OCT (d) correspondant à l'épaisseur de l'épithélium pigmentaire non pris en compte sur les TD-OCT.

I OCT « en face »

F. DE BATS, B. WOLFF B, M. MAUGET-FAÏSSE

L'essentiel

- L'OCT « en face » permet d'analyser la rétine couche par couche en s'adaptant à la concavité postérieure du globe oculaire.
- L'OCT « en face » est toujours interprété en complément des coupes en B-scan afin de situer la couche rétinienne analysée.
- L'OCT « en face » permet de caractériser la forme et l'évolution des logettes de l'œdème.

Les nouvelles technologies d'OCT C-scan ou « en face » nous permettent d'acquérir et d'analyser la rétine couche par couche en s'adaptant à la concavité postérieure du globe oculaire. Cette acquisition dérive de l'analyse de la rétine en trois dimensions reconstruite à partir d'un cube dense consti-

tué de coupes B-scan dans les plans horizontaux et verticaux (fig. 5-91). L'OCT « en face » est toujours interprété en complément des coupes en B-scan afin de situer précisément la

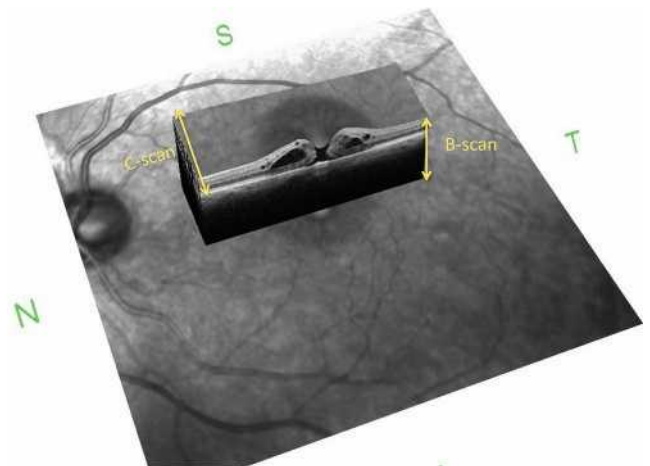


Fig. 5-91 Les coupes en OCT C-scan sont issues de la reconstruction 3D à partir des B-scan initiaux.

couche rétinienne analysée. Sans le B-scan associé, aucune analyse correcte de l'OCT « en face » n'est possible [1]. Cette visualisation de la rétine dans un plan frontal permet une analyse cartographique du pôle postérieur. Dans la pathologie œdémateuse maculaire, l'OCT « en face » permet d'évaluer l'extension, la forme et l'évolution des logettes de l'œdème (fig. 5-92). L'OCT nécessite des milieux clairs et une coopération du patient pour obtenir des images de bonne qualité. La résolution de l'image finale en « en face » est conditionnée par la technologie OCT utilisée pour obtenir les B-scans initiaux. En effet, il existe deux technologies différentes en OCT : le *spectral domain* et le *swept-source* qui utilisent des longueurs d'onde différentes. La technologie *swept-source* dont la vitesse d'acquisition des images est très rapide utilise une longueur d'onde de 1 050 nm permettant une qualité uniforme des coupes selon la profondeur. Les reconstructions « en face » de la choroïde pourront être à haute résolution parfois aux dépens des détails intrarétiniens mieux visualisés en *spectral domain*. Toutes ces technologies sont en plein essor et permettront d'obtenir dans un avenir proche des images excellentes avec un plus grand champ d'acquisition, ce qui reste pour l'instant un point faible, puisque l'on ne peut analyser en « en face » que le pôle postérieur. En utilisant l'appareil Spectralis® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne), la rétine pourra être visualisée au travers de 496 coupes en profondeur. Les coupes en « en face » sont reconstruites à partir d'un cube maculaire de 197 sections transverses sur une surface maculaire centrale de seulement 5,79 × 5,79 mm². D'autres appareils, par exemple les OCT RTVue XR Avanti® d'Optovue et DRI OCT-1 Atlantis® *swept source* de Topcon permettent un plus grand champ d'analyse de 40° du pôle postérieur [2]. Très récemment, une nouvelle technologie a émergé à partir de l'OCT « en face », il s'agit de l'angio-OCT. Elle repose sur le principe de la décorrélation qui consiste à répéter plusieurs acquisitions OCT sur une surface donnée à des temps successifs et à ne faire ressortir que les motifs différents [3]. Le signal obtenu correspond à un changement à l'intérieur d'un vaisseau et donc à un flux sanguin. Ainsi, une visualisation de la vascularisation rétinienne est possible sans colorant (fig. 5-93). Ces nouvelles imageries

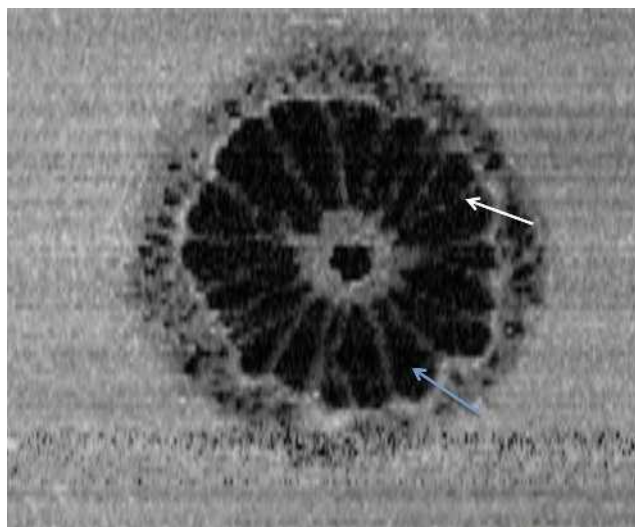


Fig. 5-92 Coupe en OCT C-scan au niveau de la couche plexiforme externe montrant la répartition des logettes œdémateuses hyporéfléctives intrarétiniennes (flèche bleue) délimitées par les fibres de Henlé (flèche blanche) hyperréfléctives. (Source : communication de B. Lumbroso et F. Behar-Cohen, second Congrès international d'OCT « en face » et d'angiographie OCT, Rome 13-14 décembre 2014.)

apparaissent excessivement prometteuses et vont probablement remplacer à plus ou moins long terme les examens d'angiographies utilisés actuellement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Wolff B, Basdekidou C, Vasseur V, et al. Retinal inner nuclear layer microcystic changes in optic nerve atrophy : a novel spectral-domain OCT finding. *Retina* 2013 ; 33 : 2133-8.
- [2] Alasil T, Ferrara D, Adhi M, et al. En face imaging of the choroid in polypoidal choroidal vasculopathy using swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2015 ; 159 : 634-43.
- [3] Matsunaga D, Yi J, Puliafito CA, Kashani AH. OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014 ; 45 : 510-5.

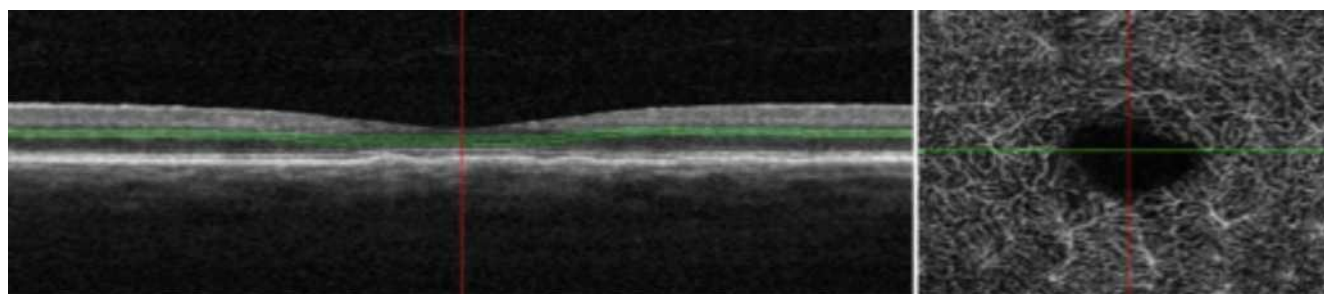


Fig. 5-93 Angio-OCT montrant le réseau capillaire intrarétinien reconstruit sans injection de colorant. (Source : images des docteurs Bruno Lumbroso et Marco Rispoli.)

L'angio-OCT : une révolution

F. COSCAS, A. MIERE, G. COSCAS, A. GLACET-BERNARD

L'essentiel

- L'angio-OCT permet de visualiser les vaisseaux rétinien maculaires sans injection intraveineuse de colorant.
- L'angio-OCT visualise le mouvement du flux sanguin.
- Les variations en termes d'hypo- ou d'hyperdensité reflètent la vitesse du débit capillaire sur une fenêtre d'acquisition centrale.
- L'angio-OCT est effectué selon un plan de référence variable suivant les appareils.
- La réalisation d'un B-scan est nécessaire pour évaluer le positionnement de ce plan de référence.

L'OCT [1] bénéficie d'une nouvelle avancée : l'angio-OCT, qui permet de visualiser les vaisseaux rétinien maculaires sans injection intraveineuse de colorant. Ce procédé a été développé et présenté par D. Huang et G. Fujimoto [2] à la suite de nombreux travaux sur les techniques de Doppler, décorrélation d'amplitude et *spectrum amplitude decorrelation* [2–6].

L'angio-OCT visualise le mouvement du flux sanguin et apprécie ses variations en termes d'hypo- ou d'hyperdensité selon la vitesse du débit dans les vaisseaux rétinien maculaires sur une petite fenêtre d'acquisition centrale, allant de 2×2 mm à 8×8 mm. Les premiers travaux ont testé le flux sanguin de la tête du nerf optique [7, 8] et l'aspect des néovaisseaux dans la DMLA [9] matérialisant l'hypersignal de certains néovaisseaux choroïdiens pré-épithéliaux. Une première analyse de l'architecture microvasculaire de la choriocapillaire [10] et dans les télangiectasies de type 2 montrait des dilatations du plexus capillaire profond [11].

L'OCT conventionnel SD-OCT (B-scan) avait permis de matérialiser la réaction exsudative et l'interface vitréomaculaire [12]. Le mode OCT « en face » a initialement été utilisé pour détecter le trajet hyper-réfléctif des néovaisseaux choroïdiens (NVC) au sein d'un décollement de l'épithélium pigmentaire [13] ; il est actuellement utilisé en C-scan de référence pour l'angio-OCT.

■ ANGIO-OCT : LES RÉSEAUX CAPILLAIRES DEVIENNENT VISIBLES

Les équipements actuellement disponibles utilisent des algorithmes différents. Le *split-spectrum amplitude-decorrelation angiography* (SSADA) est l'un des algorithmes créés pour visualiser le flux sanguin dans les vaisseaux rétinien, avec le *full spectrum amplitude-decorrelation angiography* et le *pixel average* [2]. Le cube 3D obtenu est utilisé pour calculer la décorrélation du signal d'amplitude, ce qui permet de visualiser le flux sanguin. Cette technologie est utilisée par l'AngioVue® (Optovue Inc., Californie, États-Unis). L'AngioVue® se sert d'une fenêtre d'acquisition de 3×3 mm, il est nécessaire de faire neuf acquisitions différentes pour couvrir l'aire maculaire. L'acquisition se fait dans les deux axes et permet d'obtenir une image bidimensionnelle « en face » et frontale (C-scan), ainsi qu'une image tridimensionnelle d'angio-OCT côte à côte. La lecture se fait à l'aide de la segmentation automatique de deux sections dans les couches internes (plexus capillaire superficiel dans membrane limitante interne–cellules ganglionnaires, profond

dans plexiforme interne–plexiforme externe), et de deux sections dans les couches externes (rétine externe et choriocapillaire), avec toujours la possibilité de régler l'épaisseur de la section sur l'OCT antéropostérieur (B-scan). Le plan de référence peut aussi être ajusté en rentrant des valeurs numériques de distance et d'épaisseur par rapport à un plan choisi. Trois lits capillaires superficiel, profond et radiaire sont ainsi décrits : le plexus capillaire superficiel se situe entre la membrane limitante interne et le bord externe de la couche des cellules ganglionnaires ; le plexus capillaire profond s'étend entre le bord externe de la plexiforme interne (PI) jusqu'au milieu de la plexiforme externe (PE) [14]. L'angio-OCT est systématiquement associé à un OCT B scan (fig. 5-94).

L'algorithme de *full spectrum amplitude-decorrelation angiography* est développé sur les systèmes les plus complets de Heidelberg avec le Spectralis® OCT2 Angiography (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne) avec une sommation de 25 images en *eyetracking*. Les figures 5-94 et 5-95 permettent de comparer l'aspect en angiographie à la fluorescéine (AF), en SD-OCT B-scan, en angio-OCT B-scan ainsi que la superposition de l'angio-OCT sur l'AF. L'analyse en angio-OCT et en OCT « en face » se fait à partir de B-scan angio-OCT. La localisation précise des différents éléments, sur cinq sections de coupes prédéfinies et deux plans de références (limitante interne et membrane de Bruch), donne une analyse très précise en angio-OCT. Ces segmentations automatiques sont très précises dans les couches internes, permettant la section automatique des cellules ganglionnaires (CG), de la nucléaire interne (NI), de la PE et de la membrane limitante interne (MLI) à la PE. L'OCT B-scan et l'angio-OCT B-scan sont associés à l'angio-OCT, permettant de bien localiser les vaisseaux dans l'épaisseur rétinienne et réalisant une cartographie détaillée du réseau capillaire rétinien au niveau de la microfenêtre d'acquisition (eFig. 5-1 et fig. 5-96).

Les limites de l'angio-OCT sont la difficulté de la réalisation en cas de trouble des milieux, la petite fenêtre d'acquisition et les artefacts de projection. C'est néanmoins le premier examen d'imagerie qui permet une analyse fine des lits capillaires profond et superficiel.

■ ANGIO-OCT DANS L'ŒDÈME MACULAIRE

L'angio-OCT, sans injection de colorant, permet d'avoir des informations plus précises dans les 10° centraux sur la présence et l'étendue de l'ischémie maculaire, sur les logettes maculaires très bien visibles car non masquées par la diffusion du colorant qui accompagne l'œdème maculaire en angiographie. L'imagerie multimodale de différentes causes d'OM illustre bien ce que chaque technique apporte au bilan diagnostique (fig. 5-97 et 5-98 et eFig. 5-2 à eFig. 5-11) [15].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991 ; 254 : 1178-81.
- [2] Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012 ; 20 : 4710-25.
- [3] Riva CE. Basic principles of laser Doppler flowmetry and application to the ocular circulation. *Int Ophthalmol* 2001 ; 23 : 183-9.
- [4] White B, Pierce M, Nassif N, et al. In vivo dynamic human retinal blood flow imaging using ultra-high-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2003 ; 11 : 3490-7.
- [5] Baumann B, Potsaid B, Kraus MF, et al. Total retinal blood flow measurement with ultrahigh speed swept source/Fourier domain OCT. *Biomed Opt Express* 2011 ; 2 : 1539-52.
- [6] Tokayer J, Jia Y, Dhalla AH, Huang D. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2013 ; 10 : 1909-24.
- [7] Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood. *Biomed Opt Express* 2012 ; 3 : 3127-37.
- [8] Kusunohara S, Matsumiya W, Imai H, et al. Evaluating dissociated optic nerve fiber layer appearance using en Face layer imaging produced by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2014 ; 232 : 170-8.

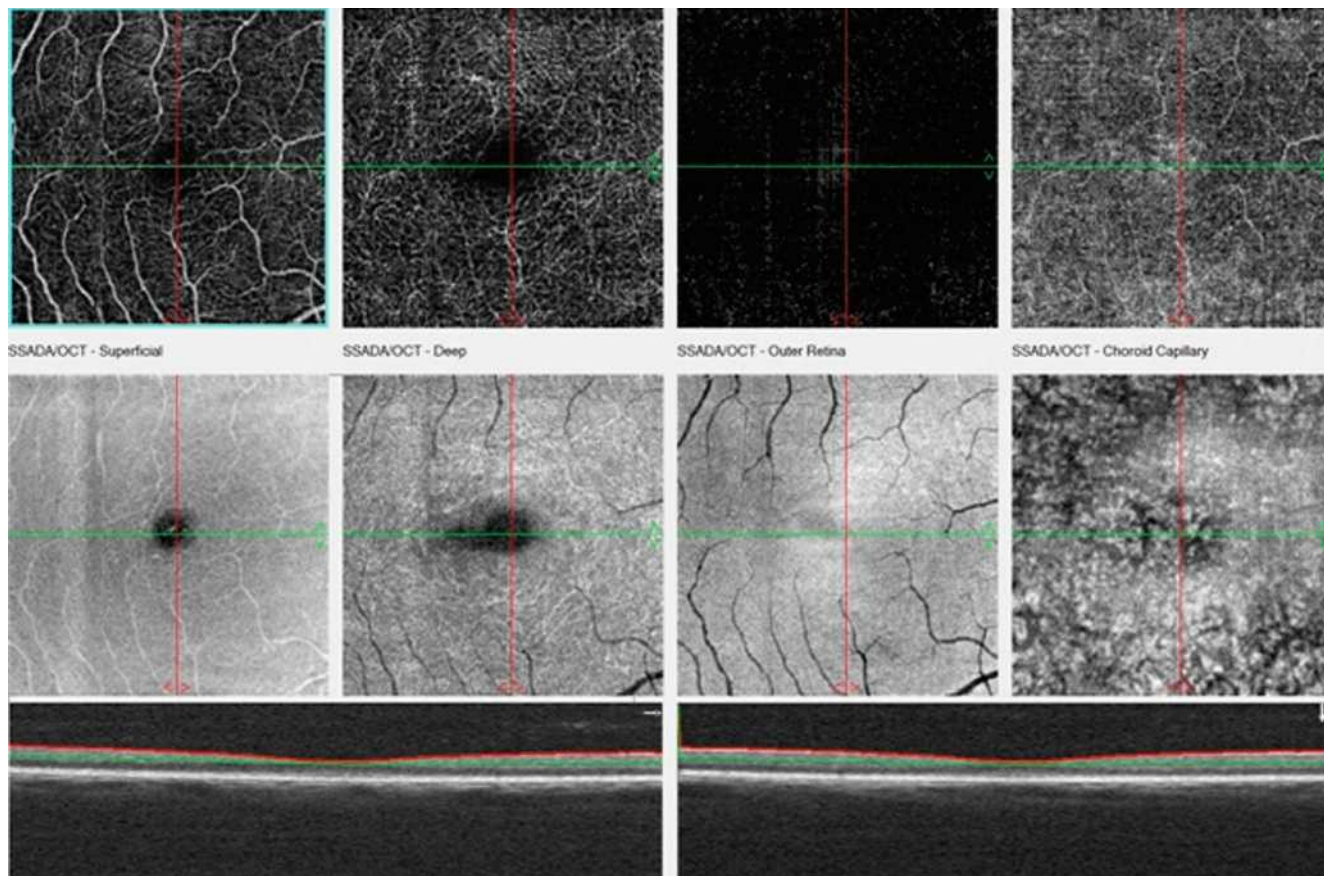


Fig. 5-94 *Angio-OCT AngioVue® d'un sujet normal, montrant de gauche à droite la segmentation automatique des couches superficielles vers les couches profondes : plan du plexus capillaire superficiel (MLI-CG), plan de plexus capillaire profond (PI-PE), plan plus profond au niveau de la rétine externe et un dernier plan au niveau de la choriocapillaire.*

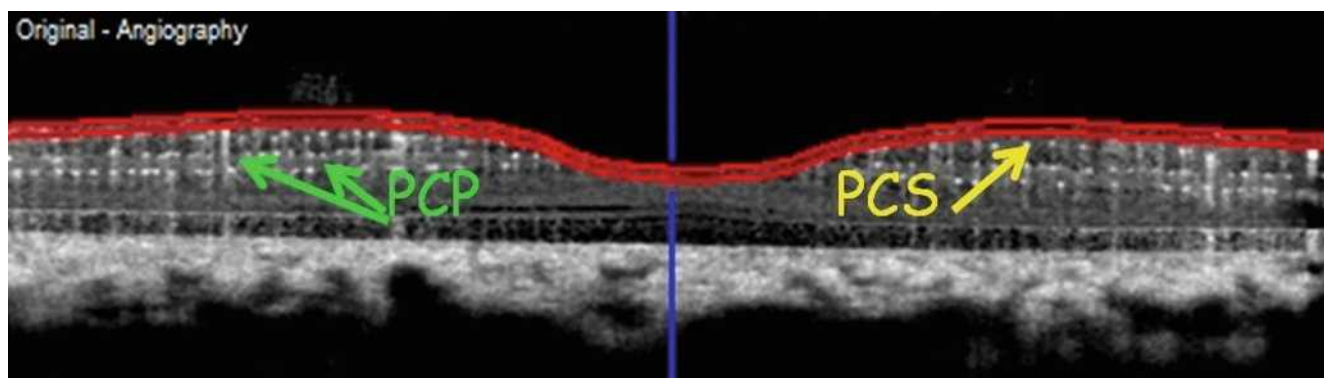


Fig. 5-95 *Sujet sain, angio-OCT B (Spectralis® OCT2).*
 Les capillaires apparaissent sous l'aspect de points hyper-réfléctifs (à l'inverse de l'OCT B où les vaisseaux sont hypo-réfléctifs). Les capillaires du plexus superficiel (PCS) apparaissent sous l'aspect de points hyper-réfléctifs au niveau des couches ganglionnaires (flèche jaune). Le plexus capillaire profond (PCP) est clairement visible sous forme de points hyper-réfléctifs au niveau de la plexiforme interne et nucléaire interne (flèche verte). Le SD-OCT B-scan et le Mapping sont réalisés dans le même temps d'examen sur le même appareil pouvant permettre un suivi en *eyetracking*. La double ligne rouge de repères sur l'angio-OCT B-scan représente la segmentation automatique choisie, ici sur MLI d'épaisseur 30 μ m.

[9] Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1435-44.
 [10] Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, et al. Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PLoS One* 2013 ; 8 : e81499.
 [11] Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomographic angiography. *JAMA Ophthalmology* 2015 ; 133 : 66-73.
 [12] Gaucher D, Saleh M, Sauer A, et al. Macular edema without fluorescein leakage. *J Fr Ophtalmol* 2009 ; 32 : 314-9.

[13] Coscas F, Coscas G, Querques G, et al. En Face enhanced depth imaging optical coherence tomography of fibrovascularpigment epithelium detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 4147-51.
 [14] Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmology* 2015 ; 133 : 45-50.
 [15] Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1783-9.

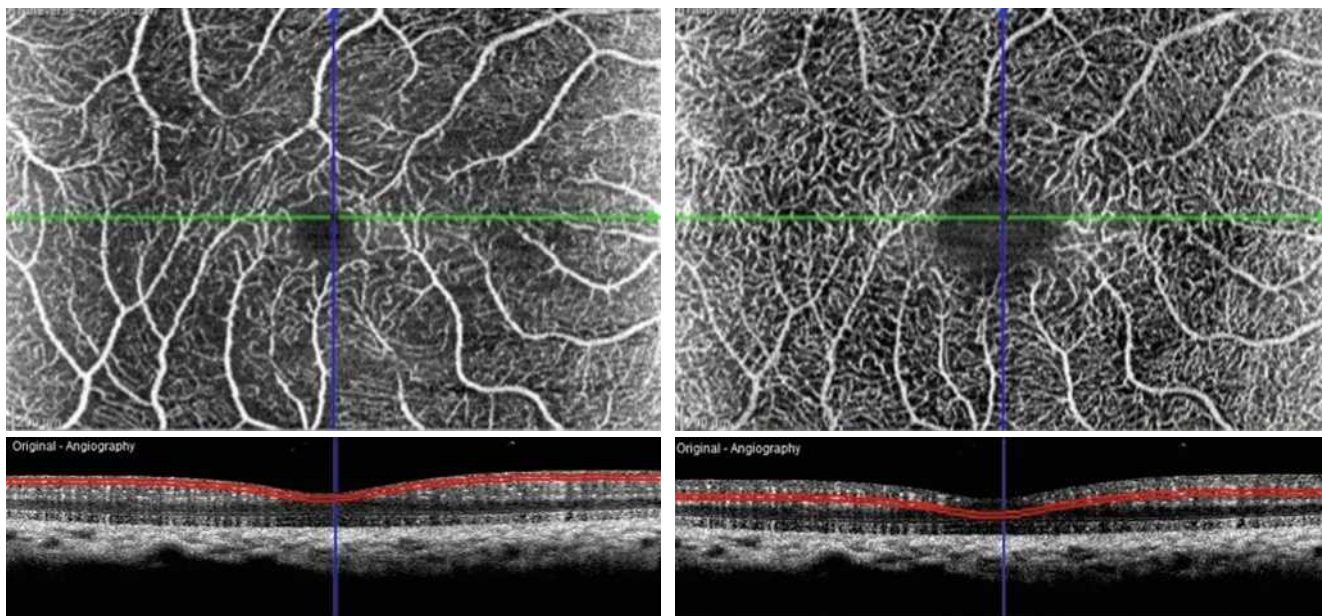


Fig. 5-96 *Sujet sain, angi-OCT normal (Spectralis® OCT2).*

a. Lit capillaire superficiel avec meilleure visibilité de l'arcade anastomotique et de l'agencement des capillaires superficiels. b. Le plan est situé à 45 µ sous la limitante interne. c. Visualisation détaillée du lit capillaire profond au niveau de la nucléaire interne (morphologie, architecture, densité et maillage). d. Le plan est situé à 110 µ sous la limitante interne.

a	c
b	d

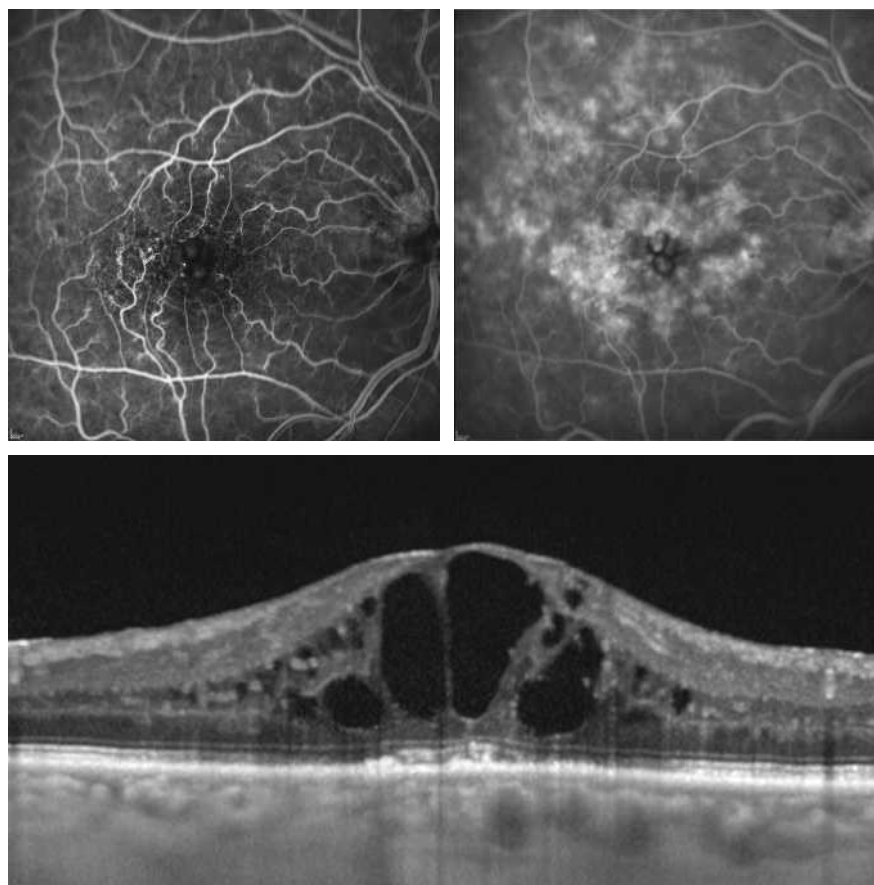


Fig. 5-97 *Œdème maculaire lié à une OVCR.*

a. Angiographie à la fluorescéine (AF) au temps précoce (27 s) montrant l'état (ruptures, dilatations, ectasies) de l'arcade anastomotique périfovéolaire. b. Aux temps tardifs, coloration et diffusion de l'OMC central et paracentral. c. Tomographie en cohérence optique (SD-OCT de 100 sommations d'images) montrant les volumineuses logettes centrales de l'OM.

a	b
	c

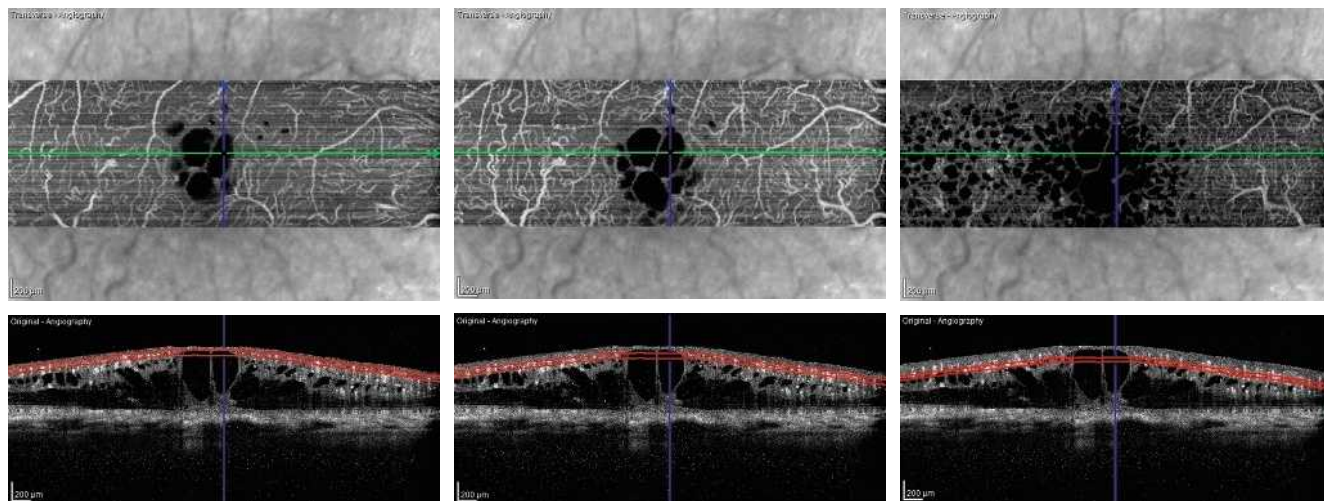


Fig. 5-98 Angio-OCT du même patient (Spectralis® OCT2).

a. Réseau capillaire superficiel en angio-OCT $5 \times 15^\circ$. b. La coupe est située au niveau des cellules ganglionnaires à $60 \mu\text{m}$ de la MLI : logettes cystoïdes hypodenses noires ; ruptures de l'arcade anastomotique avec raréfaction du lit capillaire superficiel ; maillage peu dense ; désorganisation des capillaires dont certains sont dilatés et discrètement hyperdenses et zones à faible signal, hypodenses, grisâtres, sans capillaire, correspondant à des zones hypoperfusées. c. Réseau capillaire profond. d. La coupe est située au niveau de la nucléaire interne à $90 \mu\text{m}$ de la MLI : excellente visibilité des logettes cystoïdes plus nombreuses, de leur localisation et de leur étendue ; désorganisation du lit capillaire profond notamment en temporal où les capillaires sont dilatés, anarchiques et raréfiés. e. Réseau capillaire plus profond. f. La coupe est située au niveau de la nucléaire interne à $140 \mu\text{m}$ de la MLI montrant de très nombreuses logettes cystoïdes de petite taille.

a | c | e
b | d | f

Optique adaptative et œdème maculaire

M. SALEH, M. PAQUES

L'essentiel

- L'optique adaptative (OA) améliore les performances d'un système optique en corrigeant les aberrations optiques qu'il produit.
- L'OA permet d'accéder à une imagerie à très haute résolution des photorécepteurs, des vaisseaux rétiens et des fibres nerveuses rétiniennes.
- La réflectivité de la jonction des segments externes et internes des photorécepteurs permet de les identifier de même que leur sensibilité préférentielle à une incidence particulière de la lumière.
- La densité, l'espacement intercellulaire et la régularité de la mosaïque des photorécepteurs sont les principales données étudiées en OA.

L'optique adaptative (OA) est une technologie qui a pour but d'améliorer les performances d'un système optique en corrigeant les aberrations optiques produites par ce dernier. Appliquée à l'œil humain, elle permet des avancées spectaculaires en imagerie rétinienne et l'observation à très haute résolution de diverses structures oculaires comme les photorécepteurs, les vaisseaux rétiens et les fibres nerveuses rétiniennes. Son utilisation, encore au stade d'expérimentation clinique, laisse entrevoir un diagnostic plus précoce de certaines maladies rétiniennes ainsi qu'un suivi et une évaluation des traitements plus efficaces.

L'idée de corriger les aberrations optiques dans le but de rendre une image plus nette a initialement germé dans le domaine de l'astronomie [1]. Son application à l'ophtalmologie date, quant à elle, d'une quinzaine d'années. La détection automatisée du front d'ondes à l'aide de capteurs de type Shack-Hartmann est une étape impor-

tante dans l'émergence de cette technologie. C'est en 1996, à l'université de Rochester, que l'équipe de David Williams a imagé pour la première fois les photorécepteurs humains à l'aide d'un prototype d'OA couplé à un *scanning laser ophthalmoscopy* (SLO) [2]. La technologie s'est par la suite rapidement améliorée avec l'intégration de l'analyse en temps réel. L'OA a ensuite été associée à différentes modalités d'imagerie existantes, comme le SLO, une caméra flash et l'OCT [3–5]. Appliquée à l'œdème maculaire, l'OA est informative à plusieurs titres.

■ IMAGERIE DES CÔNES

La visualisation des cônes par l'OA est rendue possible par la réflectivité de certaines structures cellulaires présentes à la jonction des segments externes et internes des photorécepteurs où se concentrent les mitochondries. L'effet Stiles-Crawford, qui correspond à une sensibilité préférentielle des photorécepteurs à une incidence particulière de la lumière (celle correspondant à l'orientation du cône), est ainsi exploité [6]. En plus de la densité et de l'espacement intercellulaire, l'OA fournit de précieuses informations sur la régularité de la mosaïque des photorécepteurs, nécessaire à une bonne fonction visuelle [7]. Une baisse modérée de la densité de cônes parafovéolaires a ainsi été mise en évidence chez les patients diabétiques de type 1 [8]. Dans une série de patients présentant une choroïdite séreuse centrale résolvante, Ooto et al. ont montré une diminution de la densité de cônes associée à une désorganisation de la mosaïque cellulaire, anomalies qui étaient corrélées à la baisse de l'acuité visuelle [9]. La même approche peut être envisagée dans l'œdème maculaire, l'évaluation de la perte de photorécepteurs pouvant avoir une valeur pronostique (fig. 5-99).

■ IMAGERIE DE L'ŒDÈME MACULAIRE

En focalisant l'OA sur les couches internes de la rétine, il est possible d'obtenir des images « en face » (coronales) de l'œdème maculaire. Des logettes de différentes tailles peuvent être ainsi visualisées. Ces images sont à rapprocher des reconstructions obtenues par OCT « en face » (C-scan). Les images d'OA par illumination semblent ainsi correspondre à une image frontale d'une tranche rétinienne ou *slab* (fig. 5-100).

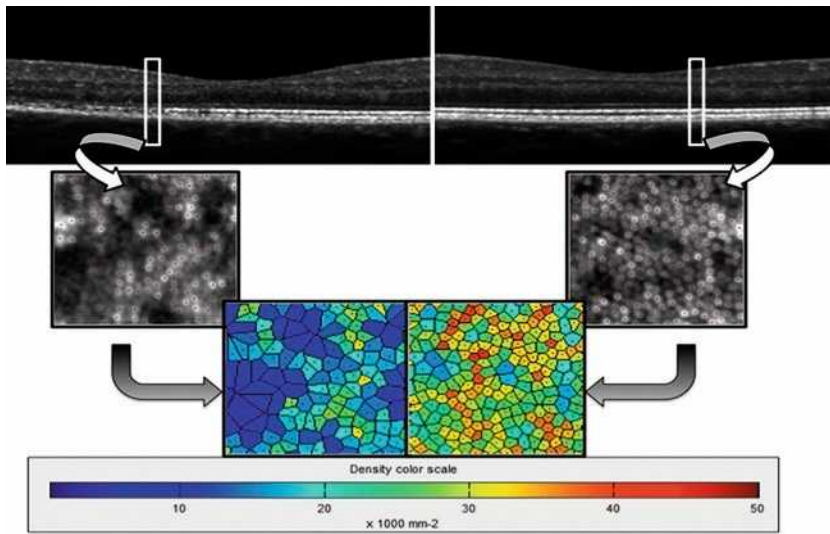


Fig. 5-99 Patient présentant une choriorétinite séreuse centrale résolutive à l'œil droit.

Les couches rétinienne externes paraissent hyporéfléctives à l'OCT. L'optique adaptative retrouve une perte relative de la densité de cônes parafovéolaires comparée à l'œil adelphe sain.

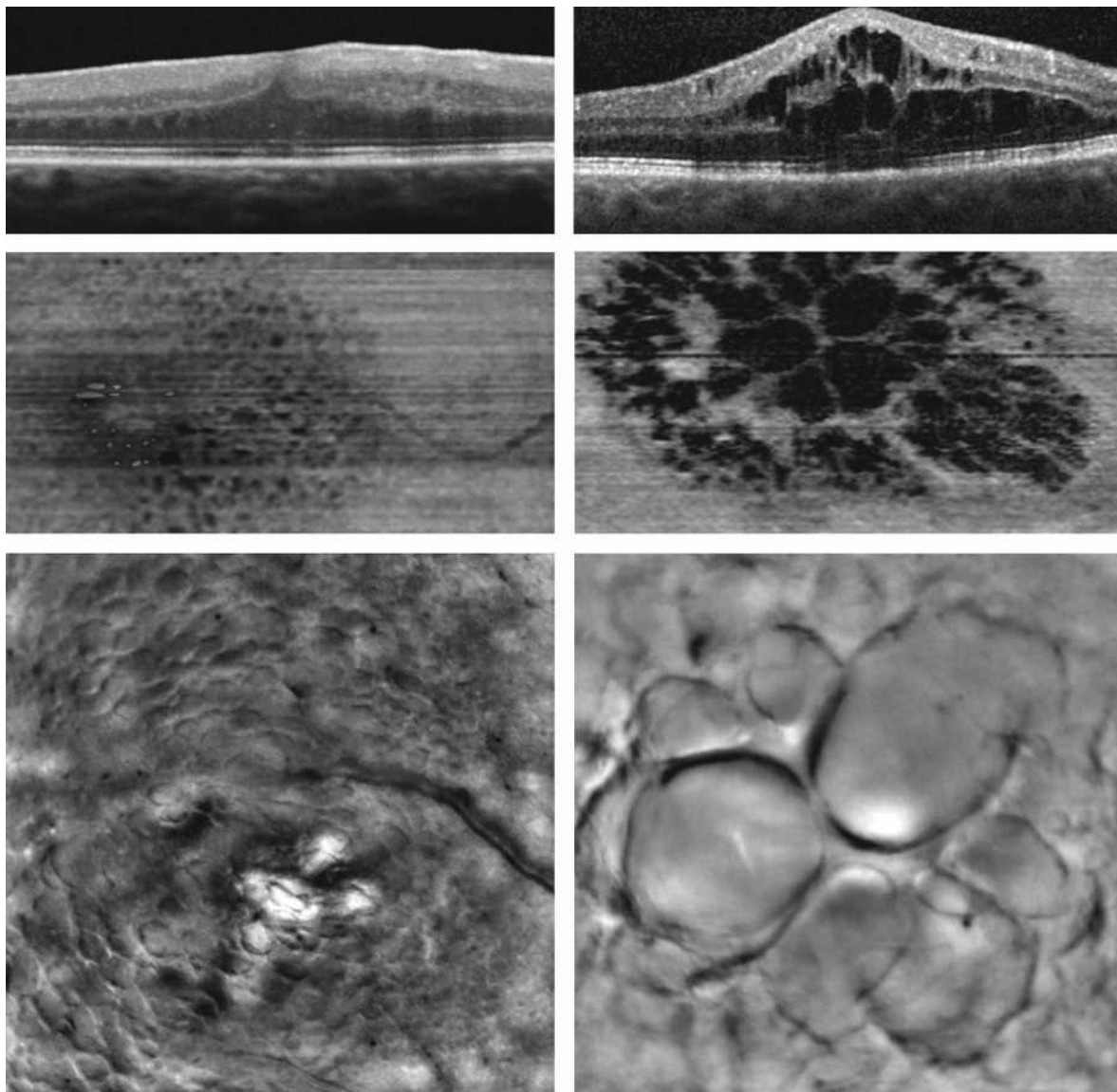


Fig. 5-100 Confrontation des images par SD-OCT (a, d), OCT « en face » (b, e) et optique adaptative (c, f).

a-c. Patient opéré d'une vitrectomie avec pelage d'une membrane épimaculaire. Persistance d'un épaissement maculaire diffus (B-scan) (a). L'OCT « en face » met en évidence la présence de petites logettes dans la couche plexiforme externe (b). L'optique adaptative retrouve des kystes rétinien de petite taille (c). d-f. Œdème maculaire cystoïde chez un patient diabétique (d). Les logettes de différentes tailles sont visualisées en OCT « en face » (e) et en optique adaptative (f).

■ IMAGERIE DES EXSUDATS

L'OA permet une visualisation des exsudats avec une résolution inégalée (fig. 5-101). Il en ressort ainsi que les exsudats associés à l'œdème maculaire du diabétique (OMD) sont constitués de l'agglomération de sphères de taille relativement homogène d'un diamètre d'environ 30 µm. Les études histologiques ont mis en évidence la nature protéique et lipidique des exsudats durs associés à la rétinopathie diabétique [10]. Constitués d'une matrice fibreuse, ils accueillent de nombreuses cellules qu'elles soient des macrophages ou des cellules pigmentées. Ces images en OA sont également très évocatrices des « foci » décrits en OCT. Ces lésions élémentaires hyper-réfléctives se forment dans toutes les couches de la rétine à partir du mur des micro-anévrysmes ; elles pourraient correspondre à l'extravasation de l'apoprotéine B qui s'agrège progressivement jusqu'à former les exsudats durs principalement localisés dans la couche plexiforme externe ; l'augmentation de la pression osmotique qui en résulte participerait à l'apparition de l'œdème maculaire. Ces lésions hyper-réfléctives seraient quasi pathognomoniques de l'OMD (fig. 5-101 et 5-102) [11].

Il est également possible que les foci eux-mêmes soient constitués de l'agglomérat de matériel de dimension encore plus réduite comme le laissent supposer les premières images d'OA (fig. 5-103). Une comparaison anatomoclinique serait précieuse pour confirmer cette hypothèse. Par conséquent, l'OA pourrait aider à mieux connaître l'histoire naturelle des exsudats rétiens survenant dans un contexte d'OMD et pourrait aider à évaluer les différentes thérapeutiques proposées (chirurgie, photocoagulation, traitement hypolipémiant général).

■ IMAGERIE DES VAISSEaux RÉTINIENS

L'OA permet également d'imager les vaisseaux rétiens, en particulier leurs parois et d'évaluer le flux sanguin [12]. Il est ainsi

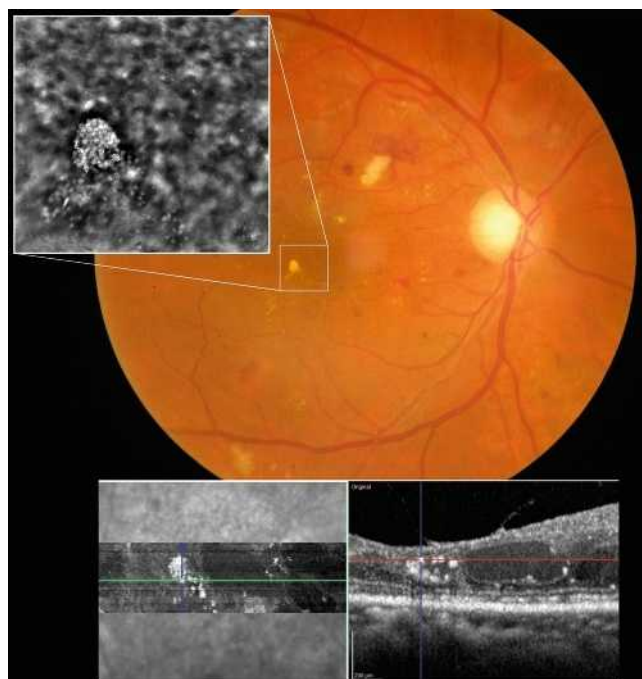


Fig. 5-101 Imagerie multimodale d'exsudats maculaires chez un patient diabétique.

La reconstruction « en face » confirme que l'image obtenue en optique adaptative correspond à l'agrégation de « foci » visualisés à l'OCT.

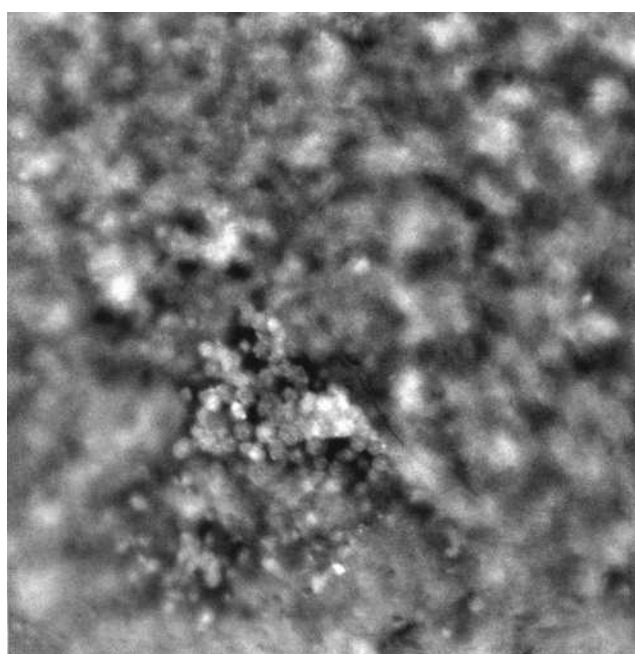
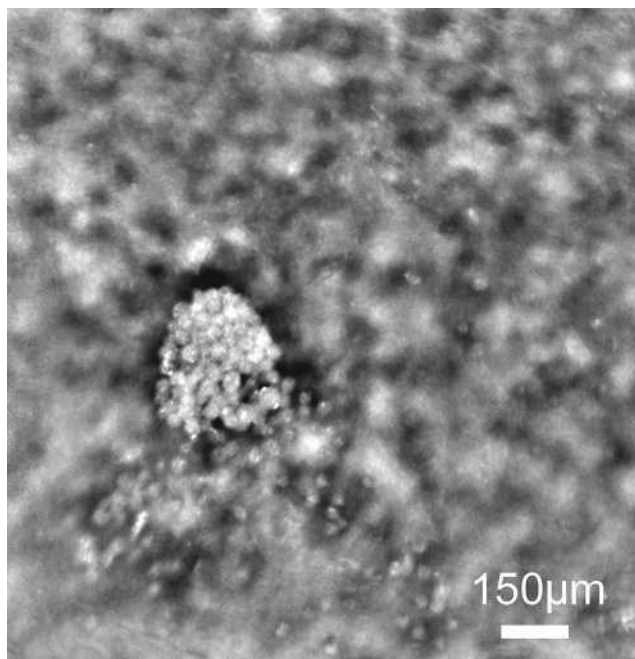


Fig. 5-102 Suivi sur 6 mois de l'exsudat. La désagrégation de ce dernier est visualisée grâce à l'OA.

a
b

possible, dans le diabète, de détecter précocement l'apparition de subtiles modifications vasculaires comme les micro-anévrysmes et les micro-hémorragies avec ou sans recours à un colorant [13]. Récemment, il a également été montré qu'avec une analyse informatique adaptée, il était possible de quantifier la raréfaction de la trame capillaire parafovéolaire qui survient dans le diabète avec une précision supérieure à celle de l'angiographie classique [13]. L'OA offre une plus grande sensibilité à la détection des vascularites que l'angiographie ou la rétino-graphie [14]. Dans les occlusions veineuses rétiennes, l'OA permet une étude des croisements artérioveineux ainsi qu'une détection sensible de l'opacification périveinulaire [15].

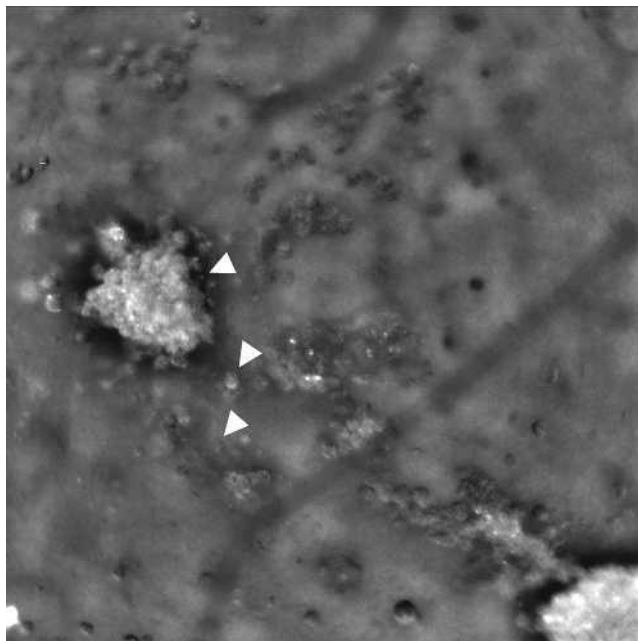


Fig. 5-103 Les exsudats (flèche du haut) semblent constitués de « foci » (flèche du milieu), et les « foci » eux-mêmes semblent constitués de plus petits éléments de quelques microns (flèche du bas).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Tyson R. Principles of adaptive optics. CRC Press ; 2010.
- [2] Liang J, Williams DR, Miller DT. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 1997 ; 14 : 2884-92.
- [3] Hermann B, Fernández E, Unterhuber A, et al. Adaptive-optics ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Optics Letters* 200 ; 29 : 2142-4.
- [4] Roorda A, Romero-Borja F, Donnelly III W, et al. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Optics Express* 2002 ; 10 : 405-12.
- [5] Viard C, Nakashima K, Lamory B, et al. Imaging microscopic structures in pathological retinas using a flood-illumination adaptive optics retinal camera. *Proc. SPIE in BIOS* 2011 ; 7885 : 788509.
- [6] Stiles W, Crawford B. The luminous efficiency of rays entering the eye pupil at different points. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B* 1933 ; 778 : 428-50.
- [7] Bidaut Garnier M, Flores M, Debellemanière G, et al. Reliability of cone counts using an adaptive optics retinal camera. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2014 ; 42 : 833-40.
- [8] Lombardo M, Parravano M, Lombardo G, et al. Adaptive optics imaging of parafoveal cones in type 1 diabetes. *Retina* 2014 ; 34 : 546-57.
- [9] Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, et al. High-resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1800-19.e1-2.
- [10] Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogura Y. New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 249-256 ; discussion 256-7.
- [11] Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al., Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyperreflective foci : a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 914-20.
- [12] Zhong Z, Song H, Chui TYP, et al. Noninvasive measurements and analysis of blood velocity profiles in human retinal vessels. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011 ; 52 : 4151-7.
- [13] Tam J, Dhamdhare KP, Tiruveedhula P, et al. Disruption of the retinal parafoveal capillary network in type 2 diabetes before the onset of diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011 ; 52 : 9257-66.
- [14] Errera MH, Coisy S, Fardeau C, et al. Retinal vasculitis imaging by adaptive optics. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1311-2.e2.
- [15] Sarda V, Nakashima K, Wolff B, et al. Topography of patchy retinal whitening during acute perfused retinal vein occlusion by optical coherence tomography and adaptive optics fundus imaging. *European Journal of Ophthalmology* 2010 ; 21 : 653-6.

Perspectives en imagerie

G. SEIDEL, L. SCHMETTERER¹

L'essentiel

- Les systèmes d'imagerie actuels sont restreints quant à la capacité de localiser précisément une rupture de la barrière hémato-rétinienne.
- L'identification précoce de l'ischémie et l'inflammation est essentielle pour tenter de limiter la fibrose.
- L'avènement du *contrast-enhanced OCT* associé à des nanoparticules pourrait définir l'imagerie moléculaire de demain.
- Ces approches modernes avec une visualisation 3D des détails anatomiques et fonctionnels ouvriront la voie à des applications thérapeutiques.

Alors que l'ophtalmologie a dû patienter presque un siècle entre la réalisation du premier fond d'œil par Helmholtz en 1851 et l'apparition des premières rétinophotographies dans les années 1940, l'innovation en imagerie rétinienne a quant à elle présenté une accélération fulgurante dans les dernières décennies. L'avènement de l'échographie oculaire, de l'angiographie à la fluorescéine à la fin des années 1950, puis les clichés en autofluorescence en 1968 et la tomographie en cohérence optique (OCT) en 1991 ont représenté des innovations révolutionnaires. Ces techniques constituent des outils indissociables de la pratique quotidienne moderne en ophtalmologie que ce soit pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des pathologies rétinienne (fig. 5-104).

Ces dernières années, l'intérêt s'est indiscutablement porté sur l'OCT. L'augmentation du nombre de publications portant sur l'OCT dans la littérature ophtalmologique témoigne de cet engouement. Le nombre de publications augmente chaque année passant de 79 publications annuelles en 2000 à 2699 en 2014 (fig. 5-105).

Désormais, les parutions scientifiques portant sur l'OCT sont deux fois plus nombreuses que celles portant sur l'angiographie, la rétinophotographie et l'autofluorescence réunies (fig. 5-106). Au même titre que son impact scientifique, l'impact de l'OCT en clinique courante a été majeur et s'est rapidement démocratisé. Contrairement aux rétinophotographies, dont la mise en œuvre clinique a été retardée par l'existence de nombreux artefacts et la nécessité d'un temps d'exposition de 10 minutes, l'OCT a été aisément adopté par la communauté ophtalmologique.

Grâce en partie au développement des traitements anti-VEGF et de l'intérêt commercial croissant, l'OCT a bénéficié de nombreux progrès technologiques d'imagerie en termes de résolution et de vitesse d'acquisition, de sorte que nous pouvons à présent étudier des images du pôle postérieur dont les détails anatomiques sont sans précédent. L'impressionnante résolution structurelle de l'OCT, parmi les multiples points forts de cette technique, a poussé certains ophtalmologistes à négliger les outils diagnostics traditionnels. Ces outils classiques gardent une valeur diagnostique sans pareil. Cet écueil doit donc être évité à tout prix.

¹ Texte traduit par L. Arnould.

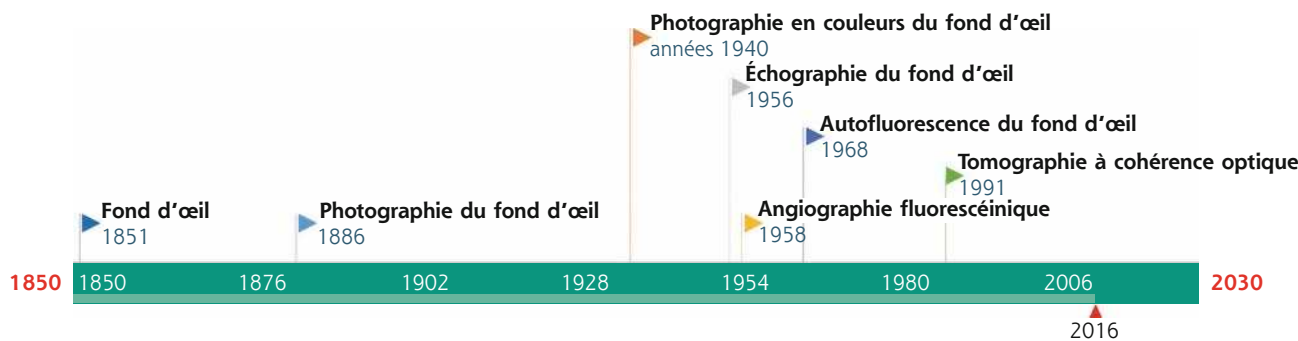


Fig. 5-104 Histoire de l'imagerie rétinienne.

En 1851, le premier fond d'œil est réalisé par Helmholtz. Trente-cinq ans plus tard, le premier cliché rétinophotographique en noir et blanc est attribué à Howe, Jackmann et Webster. Dans les années 1940, la première rétinophotographie en couleurs est présentée par Bedell aux réunions de l'American Academy of Ophthalmology and Otholaryngeology. En 1956, Mundt et Hughes présentent une nouvelle technique diagnostique : l'échographie oculaire dans l'*American Journal of Ophthalmology*. En 1959, Flocks et Chao réalisent la première angiographie à la fluorescéine chez des chats, puis l'année suivante, Novotny et Alvis la pratiquent chez l'homme. En 1968, Macherer décrit une « pseudo-fluorescence » dans ses expériences sur le décollement de la rétine chez les singes. Huang publie quant à lui sur la technique de l'OCT.

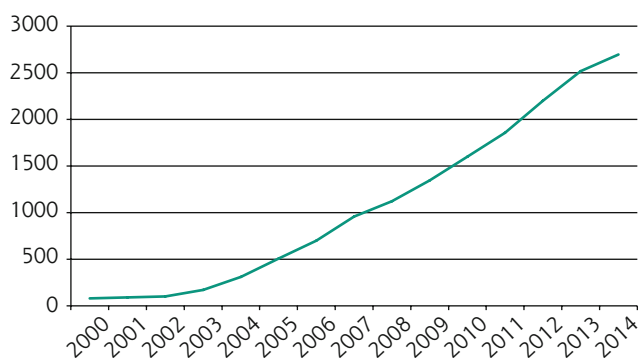


Fig. 5-105 Publications concernant la tomographie par cohérence optique de 2000 à 2014.

Recherches en ligne sur le site Internet PubMed consultées le 20 avril 2015 et rapportées à une année.

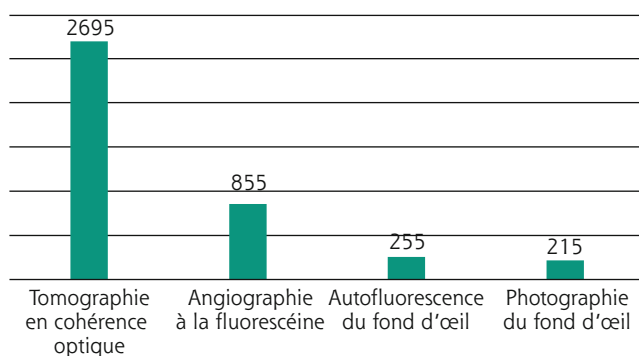


Fig. 5-106 Publications concernant l'imagerie rétinienne en 2014.

Recherches en ligne sur le site Internet PubMed consultées le 20 avril 2015.

■ ÉTAT ACTUEL DE L'IMAGERIE DE L'ŒDÈME MACULAIRE

Actuellement, les principales modalités d'exploration du pôle postérieur sont : la rétinographie en couleurs, l'échographie, l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine, les clichés en autofluorescence, l'OCT.

La rétinographie en couleurs est obtenue grâce à la réflexion, par les tissus intra-oculaires, d'un flash en lumière blanche. En

fonction de la résolution du capteur, évaluée à l'échelle du micromètre, une gamme d'amplitude est obtenue. En plus des clichés en lumière blanche qui utilisent l'ensemble du spectre visible, les clichés monochromatiques peuvent améliorer le contraste entre des structures présentant différentes caractéristiques d'absorption et différentes localisations en profondeur. La localisation exacte en termes de profondeur sur les rétinographies demeure impossible ce qui en fait un inconvénient majeur pour la visualisation et la quantification de l'œdème maculaire cystoïde.

L'échographie est obtenue grâce à la réflexion d'ondes d'ultrasons sur les tissus oculaires. Les échographes ophtalmologiques fonctionnent avec une fréquence de 10 ou 20 MHz pour l'imagerie du pôle postérieur. La résolution augmente dès lors qu'on utilise des fréquences croissantes, en revanche les hautes fréquences diminuent la profondeur de pénétration. L'application de l'échographie dans l'imagerie de la rétine est donc limitée à des lésions qui ne sont pas accessibles à la biomicroscopie, comme les troubles sévères des milieux, les lésions opaques, les pathologies choroidiennes et les lésions orbitaires.

L'angiographie à la fluorescéine et l'angiographie infrarouge au vert d'indocyanine permettent, en temps réel, d'étudier la distribution de colorants fluorescents dans l'œil. Elles permettent ainsi, à la fois, l'évaluation dynamique de la circulation sanguine dans les vaisseaux et l'évaluation de l'intégrité de la barrière hémato-rétinienne en mettant en évidence une diffusion. Il s'agit de la seule méthode commercialisée pour caractériser la perméabilité vasculaire. Cependant, cette technique ne quantifie pas l'intensité de la diffusion et n'évalue pas précisément la profondeur des structures étudiées.

Les clichés en autofluorescence mettent en évidence la répartition anatomique des fluorophores au niveau du pôle postérieur. La principale source de cette fluorescence est un produit dérivé de la vitamine A appelé lipofuscine, qui lui-même est composé d'au moins dix fluorophores différents. En tant que tel, le profil de fluorescence sert de témoin de l'activité métabolique au niveau de l'interface photorécepteurs-épithélium pigmentaire. Au même titre que pour l'angiographie, l'autofluorescence manque de précision pour quantifier le niveau de fluorescence émise. De plus, la profondeur des structures dont est issue la fluorescence doit être déduite par le clinicien à partir d'indices indirects. Ainsi, la comparaison interindividuelle et intra-individuelle, à l'exception des altérations du profil de fluorescence, est limitée.

L'OCT mesure la réflectivité des tissus par interférométrie. L'OCT fournit des images en volume avec une résolution axiale pouvant aller jusqu'à 1 µm. Les systèmes modernes, équipés de la techno-

logie type *swept-source* ou *enhanced depth imaging* (EDI), permettent une visualisation détaillée de la rétine et de la choroïde en une coupe. Une limitation de l'OCT est sa résolution transversale, qui au mieux peut atteindre 10 μm . Ceci peut être amélioré à l'échelle du micron via l'optique adaptative, qui à son tour limite le champ de l'imagerie à quelques degrés. Cependant, le principal point faible de l'OCT est le manque d'information fonctionnelle. Le développement récent des premiers appareils d'angio-OCT donne l'espoir d'une visualisation fonctionnelle et anatomique.

■ ENJEUX PHYSIOPATHOLOGIQUES METTANT EN DÉFAUT L'IMAGERIE

La définition de l'œdème maculaire est l'accumulation de liquide extracellulaire dans la rétine secondaire à une rupture de la barrière hémato-rétinienne [1]. Ce liquide provient à quelques exceptions près, comme les fossettes colobomateuses, de vaisseaux choroïdiens ou rétiens. En fonction de l'étiologie et l'importance de l'exsudat, les stratégies thérapeutiques varient de manière significative. Ainsi, l'objectif principal de l'imagerie de l'œdème maculaire est de quantifier l'excès de fluide et de localiser avec précision l'origine de la diffusion. Une localisation exacte dans les plans axial et transversal est nécessaire.

La localisation tridimensionnelle est sans nul doute l'apanage de l'OCT. En revanche, actuellement les informations sur la perméabilité vasculaire ne peuvent être obtenues que par l'angiographie à la fluorescéine. Cependant la localisation exacte des points de fuite en angiographie rencontre de nombreux problèmes. Tout d'abord, les éléments spontanément hyperfluorescents et les fuites intenses peuvent créer un effet masque. De plus, l'évaluation de la profondeur des structures est délicate en angiographie.

En plus de caractériser la fuite afin d'utiliser notre arsenal thérapeutique au mieux, certains souhaitent s'attaquer au problème sous-jacent. De nombreuses pathologies, telles que la DMLA, la maculopathie diabétique, les uvéites, et l'occlusion veineuse sont à l'origine d'exsudations qui provoquent à terme un œdème maculaire cystoïde. Ces processus pathologiques reposent souvent sur un certain degré d'inflammation, d'ischémie ou une combinaison des deux. Quant bien même de nombreux mécanismes pathologiques sont en jeu, il n'en demeure pas moins qu'à terme le résultat est irrémédiablement identique : la fibrose [2]. Parce que le stade définitif de fibrose est beaucoup plus difficile à traiter et que la récupération visuelle est souvent incomplète, l'identification de la pathologie avant l'avènement de changements structurels importants est cruciale.

Bon nombre des processus de l'inflammation fonctionnent à une échelle cellulaire ou moléculaire, ils demeurent donc difficiles à observer in vivo. L'identification des cellules inflammatoires à l'OCT est en cours d'étude. Des points hyper-réfléctifs dans la chambre antérieure, le corps vitré et la rétine peuvent être vus chez des patients présentant une uvéite (fig. 5-107). Compte tenu de leur association avec l'activité inflammatoire, il est raisonnable de supposer que ces points représentent des cellules inflammatoires. Au niveau de la rétine, leur véritable nature et leur activité inflammatoire potentielle restent controversées [3, 4]. Malheureusement, les seuls autres signes cliniques pouvant précéder les modifications structurelles sont des éléments non spécifiques tels que la rupture de la barrière hémato-rétinienne en angiographie ou l'accumulation de lipofuscine en autofluorescence.

Le second facteur physiopathologique majeur dans l'œdème maculaire cystoïde est l'ischémie. Étant donné que l'ischémie est définie comme un apport sanguin insuffisant, son étude nécessite la visualisation du flux sanguin.

En ce qui concerne l'exploration de l'ischémie rétinienne le gold standard est sans conteste l'angiographie à la fluorescéine. À partir du moment où l'ischémie entraîne des modifications structurales, d'autres méthodes d'imagerie peuvent fournir des informations précieuses. On peut ainsi observer une ligne hyper-réfléctive située au niveau de la partie interne de la couche plexiforme externe sur coupe OCT (fig. 5-108). Cette ligne hyper-réfléctive peut être observée dans les occlusions de veines et d'artères rétiennes et est un marqueur pronostique péjoratif [5]. Cependant, elle n'est pas toujours facilement identifiable et habituellement elle demeure transitoire. A contrario, dans d'autres pathologies où la composante hypoxique est marquée au niveau des couches plus profondes de la rétine, comme la rétinopathie diabétique, cette ligne hyper-réfléctive n'est pas retrouvée. Par conséquent, les œdèmes maculaires ischémiques et non ischémiques ont un aspect identique en OCT (fig. 5-109).

En résumé, les systèmes d'imagerie actuels sont restreints quant à la capacité de localiser précisément une rupture de la barrière hémato-rétinienne. De plus, ils sont limités dans l'étude de la composante fondamentale sur laquelle repose la physiopathologie de l'œdème maculaire cystoïde. La technique d'imagerie idéale doit combiner l'anatomie et l'évaluation fonctionnelle avec une haute résolution axiale et transversale. Enfin, elle doit associer une bonne pénétration des tissus, y compris de la rétine et de la choroïde, et une vision grand champ.

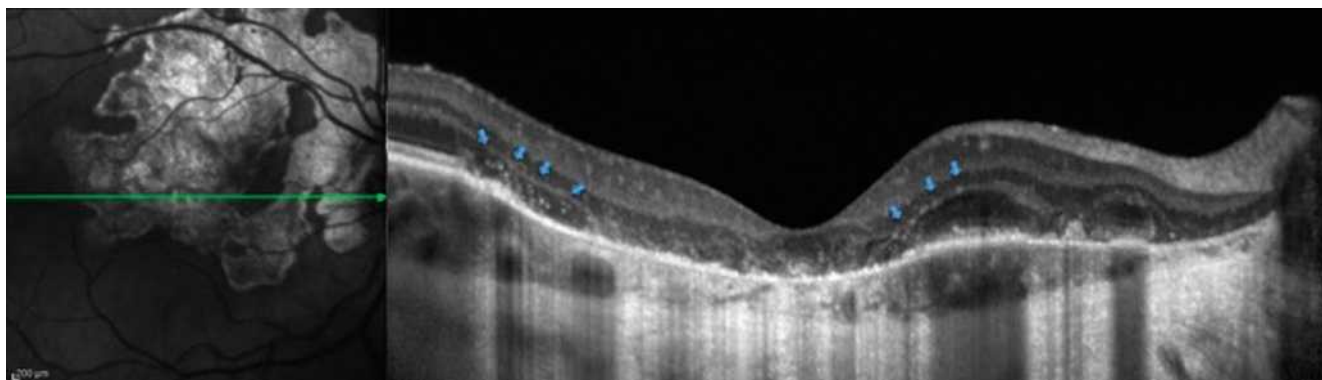


Fig. 5-107 Processus inflammatoire sur l'OCT.

Autofluorescence et OCT d'un patient présentant une choroïdite serpiginieuse. Au niveau des zones inflammatoires actives de la lésion atrophique, des points hyper-réfléctifs peuvent être remarqués (flèches).

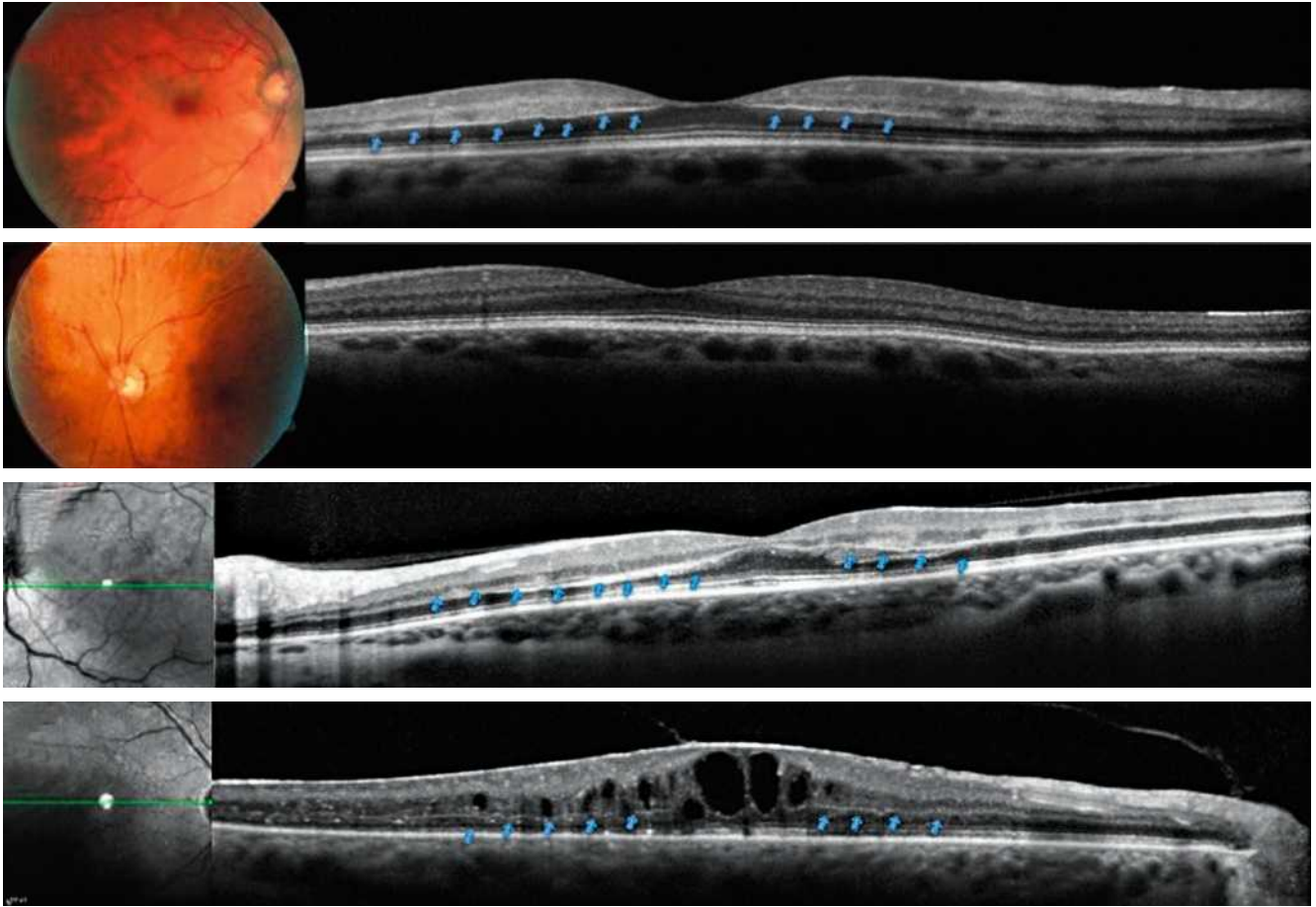
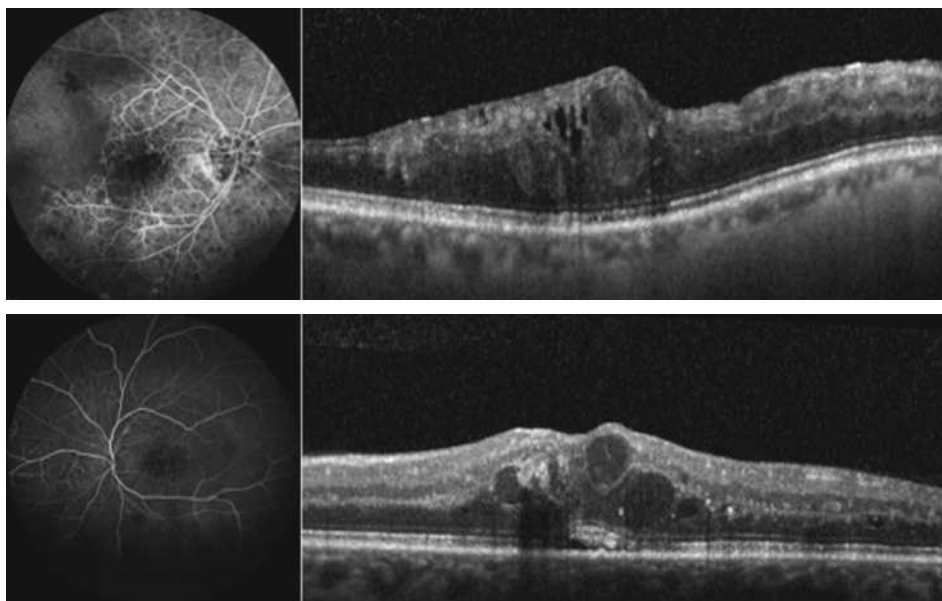


Fig. 5-108 Ischémie rétinienne en OCT.

Ligne hyper-réfléctive située au niveau de la partie interne de la couche plexiforme externe (flèches) chez un patient présentant une occlusion de l'artère centrale de la rétine (a) par rapport à l'œil controlatéral sain (b). Même aspect dans un œil présentant une occlusion de la veine centrale de la rétine sans œdème (c) et compliquée d'un œdème (d).

a
b
c
d



a
b

Fig. 5-109 Œdème maculaire ischémique et non ischémique en OCT.

Œdème maculaire cystoïde ischémique (a) et œdème maculaire non ischémique (b). Les œdèmes maculaires ischémiques et non ischémiques ont un aspect identique en OCT.

■ INNOVATION EN IMAGERIE

« Predicting the future is generally an invitation to look foolish. »

Steven Pinker

L'angiographie conventionnelle ne permet pas de véritable étude tridimensionnelle, car sa résolution en profondeur est faible. Un grand espoir repose donc sur l'amélioration de l'OCT conventionnel avec intégration d'une dimension fonctionnelle. Un pas dans cette direction est le développement de l'angio-OCT et le Doppler-OCT. Les systèmes d'angio-OCT reposent sur la détection de signal de décorrélation. Étant donné que les érythrocytes sont en mouvement dans la lumière vasculaire, leurs propriétés de réflexion à un point donné changent avec le temps. Des scanners successifs d'un même point peuvent donc permettre d'appréhender ces modifications. Sur une coupe OCT 3D, la visualisation d'éléments en mouvement en opposition aux structures statiques permet d'obtenir une carte tridimensionnelle de la vascularisation rétinienne et choroïdienne (fig. 5-110). Plusieurs approches fondées sur les données d'amplitude et de phase ont été réalisées et un système commercial est déjà disponible avec d'autres à venir. L'angio-OCT a déjà permis d'améliorer la compréhension des mécanismes vasculaires dans les téléangiectasies maculaires de type 2 [6] et une meilleure caractérisation de la néovascularisation choroïdienne. Son intérêt clinique devra être confirmé dans le futur et de nombreuses améliorations peuvent être apportées. Les systèmes actuels doivent réduire leur résolution axiale de 15 μm , un sacrifice pour obtenir une vitesse de balayage suffisante [7].

Alors que l'angio-OCT estime la rhéologie rétinocoroïdienne en extrapolant le degré de décorrélation, ce qui peut sembler imprécis et ne fonctionnant que pour une gamme étroite de vitesse, le Doppler-OCT peut quant à lui quantifier le volume du flux sanguin. Il détecte le déphasage de particules permettant ainsi de mesurer la vitesse absolue d'écoulement du sang (fig. 5-111). De cette façon, le flux sanguin rétinien total a été mesuré avec une bonne corrélation entre le flux artériel et veineux indiquant des résultats valides [8]. En revanche, le Doppler-OCT nécessite des logiciels de traitement d'algorithmes très techniques ne pouvant pas être intégrés dans les dispositifs classiques d'angiographie [9].

Ces deux techniques possèdent un grand potentiel clinique et quelques améliorations permettront de dépasser les écueils évoqués. Cependant, ces techniques sont confrontées à une contrainte inhérente à leur fonctionnement : le mouvement. En effet pour être étudiées, les particules doivent avoir une certaine taille et une certaine vitesse. Par conséquent, l'étude d'une barrière hémato-rétinienne défectueuse doit reposer sur une nouvelle approche.

La technologie la plus prometteuse est le *contrast-enhanced OCT* dans laquelle des nanoparticules servent d'agents de contraste. Ces agents se présentent sous deux formes, passive et active. Les agents « passifs » dont le potentiel est le plus élevé sont des nanoparticules d'or. Définies par le rapport entre leur longueur (généralement autour de 20 nm) et leur diamètre, ces particules peuvent être réglées pour absorber la lumière à différentes longueurs d'onde. Dès lors que l'absorption est maximale dans la gamme des rayons émis par l'OCT, ces agents créent un contraste élevé au sein des tissus de la rétine. En pratique, si des nanoparticules d'or se retrouvaient dans le flux sanguin, il serait possible d'attester de l'intégrité de l'endothélium vasculaire et de l'ensemble du réseau vasculaire rétinien de manière dynamique en OCT. En outre, après le couplage des nanoparticules d'or à des anticorps ou des récepteurs solubles, il serait possible de réaliser des marquages spécifiques de composants tissulaires. Les nanoparticules marquées ont déjà été utilisées avec succès pour cibler *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), une protéine transmembranaire hautement exprimée dans les tumeurs et les pathologies inflammatoires. Ce marquage a été réalisé dans un modèle de souris dans l'arthrite rhumatoïdale et pour détecter des séquences d'acide ribonucléique messager (ARNm) aberrantes dans des cellules tumorales humaines [10, 11]. Les agents de contraste « actifs » émettent un signal qui n'est habituellement pas détecté par les OCT. Ce signal repose sur des réactions photo-acoustiques et photothermiques, ce qui signifie l'émission par l'agent de contraste d'ondes sonores ou de chaleur en réponse à l'absorption de la lumière [12, 13]. Un inconvénient de cette technique est qu'un équipement supplémentaire est nécessaire, tandis que pour les agents dits passifs, il est possible de les intégrer aux OCT actuels. Le *contrast-enhanced OCT* est une voie de recherche non seulement pour l'imagerie, mais aussi en termes de thérapeutique. Néanmoins, les questions

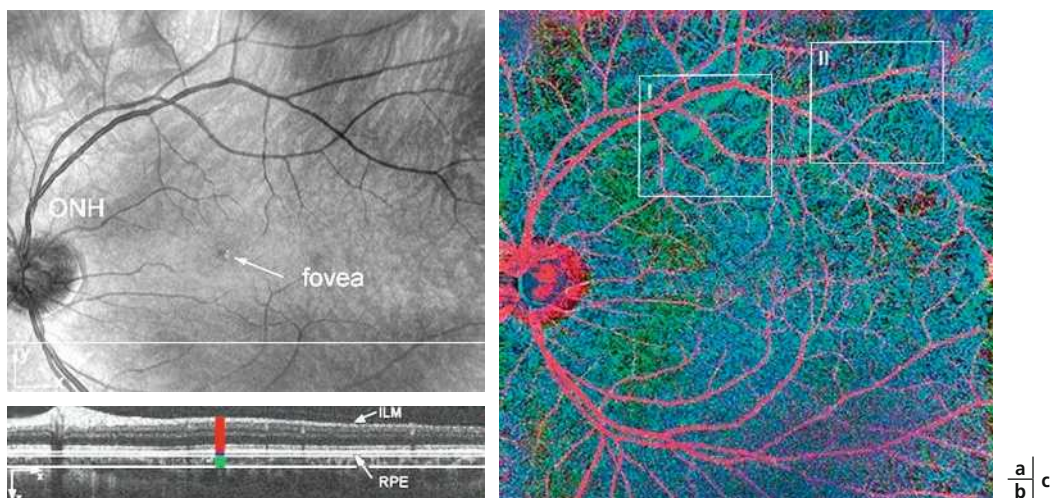


Fig. 5-110 Angio-OCT visualisation 3D de la vascularisation rétinienne et choroïdienne.

Angio-OCT (a), cliché du fond d'œil (b) coupe OCT selon la ligne blanche représentée en a. Les traits vert et rouge indiquent la profondeur des coupes d'angio-OCT, dont les résultats sont combinés et présentés en c. Angio-OCT avec un code couleur indiquant la profondeur des structures (c) : I et II illustrent les vaisseaux choroïdiens de grand et petit calibres, respectivement vert et bleu. La vascularisation superficielle rétinienne est visible sur la même coupe en rouge. (Source : Blatter C, et al. Ultrahigh-speed non-invasive widefield angiography. *J Biomed Opt* 2012 ; 17 : 070505. Reproduction autorisée.)

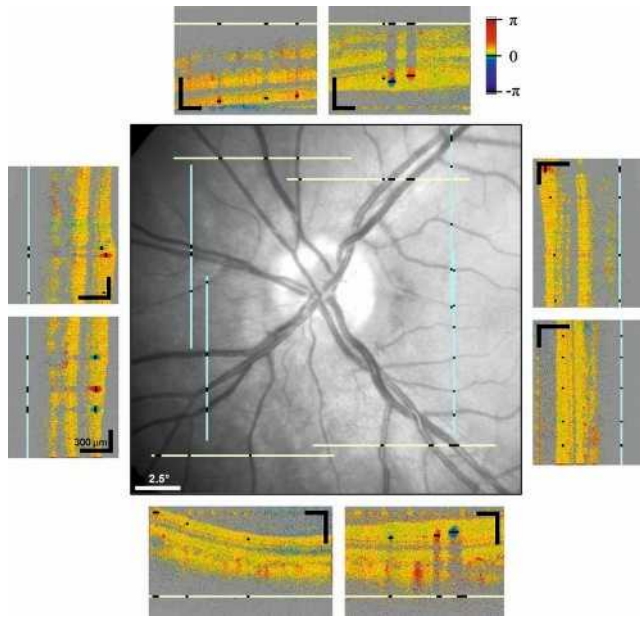


Fig. 5-111 Doppler-OCT. Coupes réalisées en périphérie de la tête du nerf optique.

Chaque ligne représentée sur la rétino-photographie correspond à une coupe de Doppler-OCT.

(Source : Doblhoff-Dier V, et al. Measurement of the total retinal blood flow using dual beam Fourier-domain Doppler optical coherence tomography with orthogonal detection planes. *Biomed Opt Express* 2014 ; 5 : 630-42. Reproduction autorisée.)

de biocompatibilité doivent être résolues et un long chemin nous sépare de l'application clinique en ophtalmologie. L'avènement

du *contrast-enhanced* OCT associé à des nanoparticules pourrait définir l'imagerie moléculaire de demain avec une visualisation 3D des détails anatomiques et fonctionnels.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res* 2013 ; 34 : 19-48.
- [2] Friedlander M. Fibrosis and diseases of the eye. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 576-86.
- [3] Rose-Nussbaumer J, Li Y, Lin P, et al. Aqueous cell differentiation in anterior uveitis using fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 56 : 1430-6.
- [4] Saito M, Barbazetto IA, Spaide RF. Intravitreal cellular infiltrate imaged as punctate spots by spectral-domain optical coherence tomography in eyes with posterior segment inflammatory disease. *Retina* 2013 ; 33 : 559-65.
- [5] Ko J, Kwon OW, Byeon SH. Optical coherence tomography predicts visual outcome in acute central retinal vein occlusion. *Retina* 2014 ; 34 : 1132-41.
- [6] Spaide RF, Klancknik JM Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomographic angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015 ; 133 : 66-73.
- [7] Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : E2395-402.
- [8] Doblhoff-Dier V, Schmetterer L, Vilser W, et al. Measurement of the total retinal blood flow using dual beam Fourier-domain Doppler optical coherence tomography with orthogonal detection planes. *Biomed Opt Express* 2014 ; 5 : 630-42.
- [9] Leitgeb RA, Werkmeister RM, Blatter C, Schmetterer L. Doppler optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2014 ; 41 : 26-43.
- [10] Shao X, Zhang H, Rajian JR, et al. 125I-labeled gold nanorods for targeted imaging of inflammation. *ACS Nano* 2011 ; 5 : 8967-73.
- [11] Kronig M, Walter M, Drendel V, et al. Cell type specific gene expression analysis of prostate needle biopsies resolves tumor tissue heterogeneity. *Oncotarget* 2015 ; 6 : 1302-14.
- [12] Zhang EZ, Povazay B, Laufer J, et al. Multimodal photoacoustic and optical coherence tomography scanner using an all optical detection scheme for 3D morphological skin imaging. *Biomed Opt Express* 2011 ; 2 : 2202-15.
- [13] Tucker-Schwartz JM, Meyer TA, Patil CA, et al. In vivo photothermal optical coherence tomography of gold nanorod contrast agents. *Biomed Opt Express* 2012 ; 3 : 2881-95.

3 – ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE

A.-C. BERTAUX

L'essentiel

- L'évaluation médico-économique (EME) aide les décideurs à comparer et prioriser les stratégies de santé afin de garantir la qualité des soins tout en optimisant les ressources.
- L'EME permet de comparer des stratégies de santé entre elles pour en évaluer l'efficacité (rapport coût-efficacité clinique).
- Les méthodes d'EME les plus utilisées sont les études coût-utilité (*quality-adjusted life year* [QALY]) et coût-efficacité.

L'évaluation médico-économique est un outil d'aide à la décision s'inscrivant dans un contexte de ressources limitées, permettant de prioriser les stratégies de santé afin de garantir la qualité des soins et d'optimiser l'allocation des ressources. Elle permet de comparer des stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou de dépistage de manière à en évaluer l'efficacité, c'est-à-dire le rapport entre les coûts et les résultats en termes d'efficacité clinique pour le patient (années de vie gagnées, qualité de vie, etc.). Il ne s'agit donc

pas d'un seul calcul de coûts, mais de mesurer les différentiels de coûts et de résultats entre une stratégie évaluée et une stratégie qualifiée de référence.

En règle générale, le questionnement médico-économique se pose :

– lors de l'introduction d'une technologie de santé nouvelle qui remet en cause la stratégie jusqu'alors considérée comme la stratégie de référence ;

– lorsqu'on veut comparer des stratégies réalisées en routine pour lesquelles il n'existe pas de consensus et qui sont à l'origine de coûts différents (hospitalisation, traitement, suivi, etc.). Un exemple en est donné dans le tableau 5-8 dans le cas de l'œdème maculaire.

Les données médico-économiques peuvent ensuite être utilisées par les institutions nationales pour déterminer les tarifs des actes et produits de santé, c'est notamment l'objet du programme de

recherche médico-économique (PRME), appel d'offres de la Direction générale de l'offre de soins.

On distingue plusieurs types d'études médico-économiques selon le critère de résultat utilisé, les études coût-utilité et coût-efficacité sont les principales méthodes. L'encadré 5-4 propose un exemple d'étude médico-économiques [1].

Les études coût-utilité ont pour critère de résultat les QALY (*quality-adjusted life year*), approche qualitative qui va consister

Tableau 5-8 – Comparaison des différentes modalités d'évaluation médico-économiques dans différentes causes d'œdème maculaire selon Smiddy [1].

	Œdème maculaire diabétique	Occlusion de la branche veineuse rétinienne	Occlusion de la veine centrale de la rétine
Efficacité (en termes de lignes de vision)	Plus efficace : bévacizumab Moins efficace : laser	Plus efficace : bévacizumab Moins efficace : implant de dexaméthasone	Plus efficace : bévacizumab Moins efficace : implant de dexaméthasone
Utilité (années de vie corrigées par la qualité de vie)	Plus utile (QALY) : bévacizumab Moins utile (QALY) : laser	Plus utile (QALY) : bévacizumab Moins utile (QALY) : implant de dexaméthasone	Plus utile (QALY) : bévacizumab Moins utile (QALY) : implant de dexaméthasone
Coût	Moins coûteux : laser Plus coûteux : ranibizumab	Moins coûteux : injections intravitréennes de triamcinolone Plus coûteux : ranibizumab	Moins coûteux : injections intravitréennes de triamcinolone Plus coûteux : ranibizumab
Ratio coût-efficacité (coût par ligne de vision sauvée)	Plus efficient : bévacizumab Moins efficient : ranibizumab	Plus efficient : bévacizumab Moins efficient : ranibizumab	Plus efficient : injections intravitréennes de corticoïdes Moins efficient : ranibizumab
Ratio coût-utilité (coût par année de vie gagnée corrigée par la qualité de vie)	Plus efficient : bévacizumab Moins efficient : ranibizumab	Plus efficient : bévacizumab Moins efficient : ranibizumab	Plus efficient : injection intravitréenne de triamcinolone Moins efficient : ranibizumab

Encadré 5-4

Présentation d'une étude médico-économique selon Smiddy [1]

L'objectif de l'étude était de comparer l'intérêt médico-économique des différents traitements dans trois pathologies : l'œdème maculaire, l'occlusion de la branche veineuse rétinienne et l'occlusion de la veine centrale de la rétine.

- Pour l'œdème maculaire, les traitements comparés sont le laser, les anti-VEGF (ranibizumab, bévacizumab et pegaptanib), les corticoïdes (implant de dexaméthasone et injections intravitréennes de triamcinolone) et la chirurgie (vitrectomie).
- Dans l'occlusion de la branche veineuse rétinienne, les traitements comparés sont le laser, les anti-VEGF (ranibizumab, bévacizumab et pegaptanib) et les corticoïdes (implant de dexaméthasone et injections intravitréennes de triamcinolone).
- Dans l'occlusion de la veine centrale de la rétine, les stratégies comparées sont les anti-VEGF (ranibizumab, bévacizumab et pegaptanib) et les corticoïdes (implant de dexaméthasone et injections intravitréennes de triamcinolone).

Méthode

Un modèle a permis de représenter chaque stratégie thérapeutique et les coûts associés sur une durée de traitement d'une année. Les données du modèle sont issues d'une revue de la littérature qui a recensé les essais cliniques de bonne qualité (randomisés, contrôlés avec une période de suivi) réalisés dans chacune des pathologies étudiées.

Deux études ont été réalisées :

- une analyse coût-efficacité, avec pour critère d'efficacité les lignes de vision. Le rapport entre les coûts de chaque stratégie et le critère d'efficacité a permis de calculer un ratio coût-efficacité différentiel en termes de coût par ligne de vision sauvée ;
- une analyse coût-utilité, dans le cadre de laquelle un coefficient de qualité de vie pondéré par les années de vie a été associé à chaque état de santé. Le rapport entre les coûts et l'utilité de chacune des stratégies a conduit au calcul d'un ratio en termes de coût par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie (les QALY).

Résultats

Dans la prise en charge de l'œdème maculaire, les coûts à 1 an varient de 1326 dollars pour le traitement par laser à 21 487 dollars pour le traitement par ranibizumab. Dans les deux études, la stratégie la plus efficiente, c'est-à-dire celle pour laquelle on gagne en efficacité/utilité pour un coût moins important, est le traitement par bévacizumab.

Dans la prise en charge de l'occlusion de la branche veineuse rétinienne, les coûts à 1 an varient de 1583 dollars pour les injections intravitréennes de triamcinolone à 28 685 dollars pour le traitement par ranibizumab. De la même manière que dans l'œdème maculaire, la stratégie la plus efficiente est le traitement par bévacizumab.

Dans la prise en charge de l'occlusion de la veine centrale de la rétine, les coûts pour une année de traitement varient de 1536 dollars pour les injections intravitréennes de triamcinolone à 21 464 dollars pour le ranibizumab. La stratégie la plus efficiente devient dans ce cas celle des injections intravitréennes de triamcinolone.

à pondérer chaque année de vie gagnée par un critère entre 0 et 1 correspondant à la qualité de vie associée à un état de santé (0 équivalent au décès, 1 à la pleine santé). Il s'agit de l'analyse de référence en évaluation médico-économique. Elle est transposable et permet ainsi de comparer les résultats des évaluations médico-économiques entre elles et ainsi d'aider à prioriser les stratégies de santé.

Les études coût-efficacité reposent sur un critère d'efficacité clinique, de préférence final (les années de vie gagnées) qui peut néanmoins s'adapter au contexte clinique (cas de cécité par exemple).

L'évaluation médico-économique peut s'appuyer sur un essai clinique ou sur un modèle. La modélisation pallie l'absence de données issues d'essais cliniques intégrant l'ensemble des stratégies de prise en charge et des critères de mesure des résultats. Elle consiste à représenter schématiquement les stratégies de santé et permet d'étudier les résultats sur une période de suivi plus importante que dans le cadre d'un essai (horizon vie entière par exemple, incluant les conséquences à long terme des stratégies). Elle s'appuie sur l'agrégation de données issues de la littérature (méta-analyses ou essais cliniques) ou sur des bases de données de type registre.

Lorsque l'évaluation médico-économique est fondée sur un essai clinique, idéalement un essai randomisé contrôlé, le cri-

tère de résultat est évalué dans le cadre de l'essai. Les coûts à recueillir sont essentiellement les données de consommation de soins hospitaliers et ambulatoires ainsi que le coût de la procédure évaluée. Le recueil des coûts peut alors prendre plusieurs formes, selon le degré de précision requis et le point de vue de l'étude :

- estimation du coût réel de la stratégie par le biais d'un recueil de type *microcosting* afin de valoriser de la manière la plus fine possible le coût de la prise en charge (recueil du temps dédié par chaque catégorie de personnel à la stratégie, coût des consommables, des médicaments, etc.) ;

- recours aux bases de données hospitalières (programme de médicalisation des systèmes d'information [PMSI]) ou de l'assurance maladie (sous condition d'accès), aux nomenclatures de l'assurance maladie (tarification à l'activité [T2A], classification commune des actes médicaux [CCAM], etc.) ;

- recours à la comptabilité analytique (direction financière).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Smiddy WE. Economic consideration of macular edema therapies. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 1827-33.

Thérapeutique générale

COORDONNÉ PAR M. WEBER

1 – RATIONNEL POUR LES DIFFÉRENTES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES : PRINCIPES GÉNÉRAUX

M. WEBER

Si la justification du traitement de l'œdème maculaire est évidente eu égard aux conséquences fonctionnelles d'un œdème et aux séquelles fonctionnelles d'un œdème maculaire non traité, le choix du traitement entre un traitement physique (laser, photothérapie dynamique), un traitement pharmacologique (général ou local) et un traitement chirurgical se fera en fonction de l'étiologie de cette maculopathie œdémateuse et en fonction des éléments scientifiques du moment.

Pendant de nombreuses décennies, en dehors des modalités thérapeutiques spécifiques de l'étiologie, seuls les traitements physiques par laser ou pharmacologiques par acétazolamide, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou en péri-oculaire pour les corticoïdes, étaient disponibles. Les progrès de la vitrectomie ont ensuite permis l'émergence de stratégies chirurgicales notamment dans le cadre de syndromes de l'interface vitréomaculaire, qu'ils s'agissent des membranes épiréiniennes, des syndromes de traction vitréomaculaire ou des trous maculaires.

Plus récemment, des traitements pharmacologiques soit innovants (*anti-vascular endothelial growth factor* ou anti-VEGF), soit revisités par leur modalité d'injection intravitréenne (corticoïdes) sont venus bouleverser le paysage thérapeutique des œdèmes maculaires au détriment partiel voire total du laser, de la chirurgie ou des autres modalités pharmacologiques. Ces traitements sont une véritable révolution thérapeutique tant leur profil efficacité/risque est performant. Pour autant, l'inconvénient majeur de ces traitements est leur caractère suspensif et surtout leur courte

durée d'efficacité. Raison pour laquelle la recherche s'oriente vers des dispositifs à durée d'efficacité prolongée pour limiter la lourdeur des traitements et de leur suivi. Les nouvelles classes thérapeutiques sont l'autre versant des recherches afin de viser, non seulement la disparition durable de fluide dans l'aire maculaire mais également la survie plus efficace des cellules neuronales et gliales de la rétine. Parmi les modalités thérapeutiques à durée d'action prolongée, présentées dans ce chapitre, il est difficile de prédire laquelle deviendra prépondérante entre les dispositifs intravitréens à durée d'action prolongée ou les stratégies par thérapie génique dont la durée d'action est en théorie définitive. Si le laser est en perte de vitesse, il n'est pas improbable que de nouvelles modalités physiques ou des modes d'application différents ne lui permettent un regain d'intérêt, notamment dans un positionnement plus prophylactique que curatif. Si la chirurgie conserve aujourd'hui une place de choix dans notre arsenal thérapeutique, notamment dans la gestion des syndromes de l'interface vitréomaculaire compliqués d'œdème maculaire, rien ne nous permet de dire quel sera son positionnement futur avec l'avènement de la vitréolyse pharmacologique. Il y a fort à parier qu'outre de nouvelles modalités de traitements (physique, pharmacologique voire à un moindre degré chirurgicale), le positionnement de ces traitements ne se déplace plus en amont pour ne pas dire en prophylaxie des œdèmes maculaires afin de conserver au maximum la meilleure fonction visuelle, qu'elle soit centrale ou péricentrale.

2 – MODES DE DÉLIVRANCE DES PRINCIPES ACTIFS POUR LE SEGMENT POSTÉRIEUR DE L'ŒIL

F. BEHAR-COHEN

L'essentiel

- Du fait des barrières oculaires, l'œil est un organe clos, considéré comme séparé du reste de l'organisme sur le plan pharmacocinétique.
- Les injections péri-oculaires n'épargnent pas le passage systémique mais les injections intra-oculaires assurent un traitement local vrai.
- La fenêtre thérapeutique doit être connue et prise en compte pour éviter les risques toxiques et les fluctuations d'efficacité lors des injections intra-oculaires.
- Un des plus gros défis de l'ophtalmologie est de trouver des méthodes permettant une libération contrôlée et très prolongée de principe actif (en particulier des protéines) dans le globe oculaire.

De nombreux composés possèdent des propriétés anti-œdémateuses et/ou vaso-actives potentiellement utiles pour traiter les œdèmes maculaires (OM) mais un nombre très restreint de molécules franchit toutes les étapes du développement d'un médicament. Parmi ces obstacles, le choix d'un modèle animal pertinent est un facteur limitant majeur, car il n'en existe pas pour l'OM. Il peut cependant être contourné par l'utilisation de plusieurs modèles qui récapitulent certains aspects pathogéniques. Les autres obstacles relèvent de la pharmacocinétique et de la biodisponibilité oculaire. Inversement, certaines molécules, connues de longue date, peuvent renaître dans une nouvelle indication car formulées de façon optimisée pour l'utilisation oculaire. Le principal exemple est celui de la dexaméthasone, cortico-stéroïde générique bien connu pour ses effets anti-inflammatoires et anti-œdémateux, dangereux par voie systémique chez le diabétique du fait des risques métaboliques majeurs des corticoïdes, mais efficace et sans effet systémique quand il est formulé dans un implant à usage intra-oculaire. C'est la formulation, la voie d'administration et l'optimisation galénique qui font la différence et permettent de transformer une ancienne molécule en un médicament innovant. Il s'agit d'un processus multidisciplinaire qui utilise les compétences des chimistes, pharmacologues, galénistes, biomatériologistes et ophtalmologistes. Nous aborderons brièvement ces différents aspects dans ce sous-chapitre en insistant plus spécifiquement sur les connaissances fondamentales requises à la compréhension de la problématique.

Obstacles à la pénétration des principes actifs dans le segment postérieur du globe oculaire

La description complète des barrières oculaires est disponible aux chapitres 4.2 à 4.4 et ne sera donc pas reprise en détail ici. Nous aborderons plus spécifiquement les différentes barrières à la pénétration des principes actifs (PA) dans le globe oculaire.

■ CORNÉE

La barrière cornéenne s'oppose à la pénétration dans le globe oculaire de nombreux PA instillés du fait des jonctions serrées des cellules épithéliales (poids moléculaire limite 500 D, résistance 5000–7000 Ohm.cm²) et du fait de sa structure « sandwich » d'un stroma hydrophile pris entre un épithélium et un endothélium hydrophobes. Seules les molécules de petit poids moléculaire amphiphiles, les acides et bases faibles qui ont un pH physiologique sont en équilibre entre formes ionisée et non ionisée franchissent la barrière cornéenne (par exemple le dexaméthasone sodium phosphate, le timolol et la pilocarpine). Des excipients, considérés comme des conservateurs (par exemple le chlorure de benzalkonium), qui déstabilisent les jonctions, favorisent la pénétration de nombreuses autres molécules. Après instillation, environ 5 à 10 % du PA instillé se distribue dans l'humeur aqueuse et les tissus du segment antérieur. Certaines molécules affines pour les pigments de l'iris et/ou du corps ciliaire peuvent s'y accumuler et être libérées ensuite progressivement. Les PA pénètrent également dans la cavité vitrénne mais du fait de leur dilution et de leur élimination par les voies d'élimination naturelle de l'humeur aqueuse, la concentration atteinte est très faible, en général en dessous des seuils thérapeutiques. Des molécules actives à très faibles doses comme les corticoïdes (doses de l'ordre des nanomètres) ont montré une efficacité limitée sur l'OM même après instillation de formulation optimisée [1]. En théorie, des composés très actifs (dont l'efficacité peut atteindre le picomètre) pourraient, administrés par voie topique, atteindre des taux thérapeutiques anti-œdémateux dans le segment postérieur. Par exemple, les effets bénéfiques observés sur le flux rétinien et de la tête du nerf optique sont corrélés aux taux d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, administrés par voie topique et indiqués dans le traitement du glaucome [2]. Une étude récente rapporte que pour les OM compliquant les dystrophies rétinienne héréditaires, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont plus fréquemment efficaces en instillation qu'en administration par voie orale, démontrant que la voie topique peut permettre de traiter une pathologie de la rétine [3]. Il est fréquent de voir l'annonce et la publication de résultats montrant que des molécules administrées par voie topique sont efficaces pour cibler des maladies de la rétine même si aucun produit n'a, à ce jour, atteint la phase de mise sur le marché. Ceci tient au fait que la plupart des composés efficaces par

voie topique sur des modèles animaux de laboratoire ne donnent pas des résultats similaires chez le primate et chez l'homme, car la pharmacocinétique oculaire diffère selon les espèces. Cependant, plusieurs produits sont actuellement en phase III et pourraient venir détruire ce dogme (la squalamine par exemple, etc.).

■ CONJONCTIVE ET SCLÈRE

La conjonctive et la sclère sont des barrières de faibles résistances (1000 à 2000 Ohm.cm²) pour la pénétration de molécules par voie trans-sclérale jusqu'à des poids moléculaires de 40 kDa pour la conjonctive et de 150 kDa pour la sclère. Les molécules hydrophobes ne sont pas de bons candidats, car la sclère est fortement hydrophile. Ainsi, même des protéines ou des peptides hydrophiles ou amphiphiles peuvent passer ces barrières [4]. Le passage trans-scléral antérieur de molécules de faible poids moléculaire, mais aussi de peptides et de protéines, a été démontré et pourrait être

une voie préférentielle pour cibler le segment postérieur. Mais après instillation, le temps de résidence à la surface de l'œil est souvent insuffisant pour atteindre des taux thérapeutiques dans le segment postérieur. Par ailleurs, il n'est pas certain que les molécules qui ont franchi la barrière trans-sclérale antérieure diffusent ensuite vers le pôle postérieur, souvent site de la pathologie (fig. 6-1a). L'injection sous-conjonctivale est alors une option intéressante, concentrant localement le PA et favorisant sa diffusion trans-sclérale, comme démontré pour des peptides [5].

■ ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE DE LA RÉTINE

Il occupe une situation stratégique entre les photorécepteurs et la choriocapillaire et son intégrité est fondamentale pour le fonctionnement normal de la rétine, en particulier des photorécepteurs. Les jonctions serrées sont un obstacle aux passages passifs de

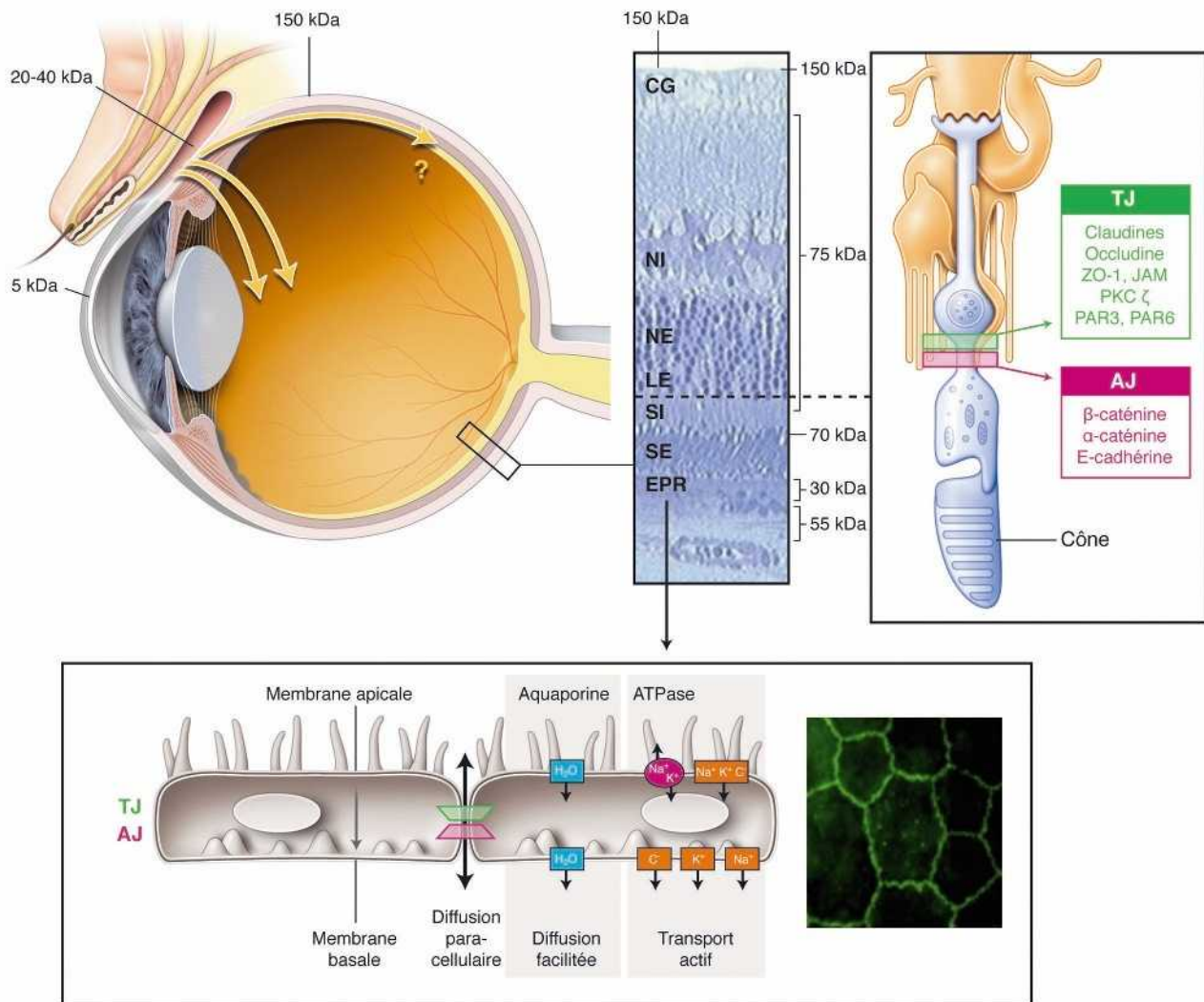


Fig. 6-1 Barrières oculaires et limites de poids moléculaires franchissant les différentes barrières.

a. Section longitudinale schématique du globe oculaire et limite supérieure des poids moléculaires (en kDa) des PI franchissant les différentes barrières. Les flèches jaunes indiquent la voie de passage trans-sclérale antérieure. Sur la coupe histologique de rétine : CG : cellules ganglionnaires, NI : nucléaire interne, NE : nucléaire externe, LE : limitante externe, SI : segment interne, SE : segment externe, EPR : épithélium pigmentaire de la rétine. b. Représentation schématique des jonctions entre les expansions des cellules gliales de Müller (en jaune) et des segments internes des photorécepteurs (ici un cône en bleu). TJ : *tight junction* (jonction serrée), ZO : *zonula occludens*, JAM : *junction associated membrane*, AJ : *jonctions adhérentes*. c. Épithélium pigmentaire de la rétine jointif par des jonctions serrées (TJ) et des jonctions adhérentes (AJ), équipé de multiples transporteurs ioniques et aqueux qui assurent un transport sélectif. Des villosités apicales permettent un contact étroit avec les segments externes des photorécepteurs. À droite, un montage à plat de l'épithélium pigmentaire de la rétine met en évidence la structure hexagonale des cellules liées par des jonctions serrées, marquées ici par l'occludine.

a | b
c

molécules de part et d'autre de l'épithélium dont la résistance est cependant faible (environ 80 Ohm.cm²) (fig. 6-1c). Le principal obstacle à la pénétration des molécules de la choroïde vers la rétine est plus volontiers l'apanage des transports actifs et sélectifs. Le flux de protéines est sortant de façon physiologique afin de maintenir une pression oncotique élevée et un flux hydro-ionique sortant de la rétine vers la choroïde. Celui-ci fluctue cependant avec l'activité métabolique des photorécepteurs et les conditions d'illumination. Les mécanismes qui régulent les transports transépithéliaux ne sont pas parfaitement connus mais leur régulation est un élément essentiel au maintien du privilège immunologique de l'espace sous-rétinien [6, 7].

■ NEURORÉTINE

Il existe plusieurs barrières physiques à la diffusion de molécules dans la rétine. À partir du vitré, la membrane limitante interne constitue une barrière relative puisque des protéines de haut poids moléculaires (150 kDa) et des systèmes particuliers (jusqu'à 300 nm) peuvent la franchir (fig. 6-1). La limitante externe, formée de jonctions adhérentes et *tight-like* entre les photorécepteurs et les cellules gliales de Müller (CGM), constitue également une limitation à la diffusion passive de molécules de haut poids moléculaires (fig. 6-1b) [8]. C'est toutefois la structure très hydrophobe et très cellulaire de la rétine et les transports actifs des CGM qui sont les facteurs limitants principaux à la diffusion de PA de part et d'autre de la neurorétine. Ainsi, la pénétration dans le vitré n'est pas synonyme de pénétration transrétinienne et d'atteinte d'une cible neuronale précise.

■ BARRIÈRES VASCULAIRES

Les capillaires rétiens sont formés de cellules endothéliales à jonctions serrées sur une épaisse membrane basale, entourée de péricytes, de cellules microgliales et des extensions des CGM, formant ainsi la barrière hémato-rétinienne interne. Cette dernière contrôle de façon très efficace la pénétration de molécules de la circulation systémique vers la rétine. Des protéines d'efflux, présentes sur les cellules endothéliales, rejettent les substances potentiellement toxiques, en particulier les P-gp. La voie systémique n'est, de ce fait, pas adaptée au traitement des maladies de la rétine sauf en cas de rupture des barrières [9, 10]. La choroïde vascularise de façon indirecte la rétine externe. C'est un tissu de 300 à 500 µm d'épaisseur chez l'homme, limité par la membrane de Bruch en avant et adhérente à la sclère en arrière. Entre la sclère et la choroïde, un vaste espace virtuel, facilement clivable, est identifié comme l'espace suprachoroïdien, facilement accessible et utilisé depuis peu comme voie d'administration de PA ou de polymère, pour la libération contrôlée de PA. La choroïde comporte des cellules pigmentées (mélanocytes) et trois types de vaisseaux : les capillaires (choriocapillaire), les vaisseaux moyens et les gros vaisseaux. Le débit choroïdien est l'un des plus importants de l'organisme puisqu'il est supérieur à celui mesuré dans la substance cérébrale grise, le cœur ou le rein. Il est estimé à 800 ml/min, ce qui représente environ 85 % du débit oculaire. Ce débit entraîne un « lavage » de toute substance qui franchit la sclère et, sans système de réservoir ou de polymère permettant une libération prolongée, la pénétration rétinienne est faible par cette voie. Les capillaires choroïdiens mesurent entre 15 et 30 µm de diamètre, soit 3 à 4 fois plus que celui des capillaires rétiens. Les capillaires sont formés d'une couche de cellules endothéliales comportant de larges fenestrations (60 à 90 nm), dont on sait aujourd'hui qu'elles sont dépendantes du *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Il existe également des protéines d'efflux au niveau des cellules endothéliales de la choriocapillaire. La choriocapillaire est organisée en lobules fonctionnels irrigués par des artérioles indépendantes, sans anasto-

moses évidentes. Ces unités fonctionnelles ont une taille de 300 µm à 1 mm, les lobules les plus grands étant localisés en rétine périphérique, les plus petits au niveau du pôle postérieur [11–13].

| Spécificités de la macula (fig. 6-2)

Il est important de considérer les spécificités maculaires quand il s'agit de traiter des pathologies qui l'atteignent. La macula est composée d'un nombre restreint de couche et d'un enrichissement en cônes et en CGM, beaucoup plus nombreuses et disposées en Z (fig. 6-2a à d). Les CGM ont une forme, une structure, une densité et des fonctions différentes au niveau maculaire. Des protéines jonctionnelles de type *zonula occludens* (ZO-1) assurent des jonctions entre les prolongements des cônes et les cellules de Müller dans la couche de Henlé (fig. 6-2e). La macula est dépourvue de vaisseaux dans la région fovéolaire et bordée d'une membrane limitante interne épaissie d'environ 25 000 Å au pôle postérieur mais très amincie au niveau de la fovéola où elle ne fait plus qu'environ 250 Å (fig. 6-2f et g). Enfin, la bourse prémaculaire forme un réservoir de principe actif juste en avant de la fovéa. Ceci peut expliquer que certaines molécules, même de très haut poids moléculaire comme le bévécizumab, puissent traverser la macula et atteindre ainsi la choroïde. En cas d'œdème, la pénétration de PA est encore augmentée du fait de la perte des barrières physiologiques.

| Pharmacocinétique du segment postérieur

La pharmacocinétique est la caractérisation des mouvements d'une drogue de l'extérieur vers l'organisme et inversement ainsi qu'à l'intérieur de l'organisme. Elle comporte quatre phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME). L'œil étant un organe isolé et relativement clos, on considère que la pharmacocinétique oculaire peut être analysée de façon indépendante de la pharmacocinétique générale. De plus, comme le passage de molécules du segment antérieur vers le segment postérieur est faible, voire marginale, on a pu étudier de façon indépendante la pharmacocinétique du segment antérieur avec des équations modélisables et vérifiées par l'expérience. Concernant la pharmacocinétique du segment postérieur, la phase d'absorption varie selon la voie d'administration et dépend fortement des barrières oculaires, de la structure physicochimique du principe actif et de sa forme galénique. Après la phase d'absorption, les phases de distribution, de métabolisme et d'élimination n'ont pas pu être modélisées et à ce jour, aucune équation n'a pu être vérifiée expérimentalement de façon satisfaisante. Il est admis qu'une fois dans le vitré, les molécules de haut poids moléculaire, plutôt hydrophobes suivront une élimination par voie transrétinienne, alors que des petites molécules hydrophiles suivront d'avantage une élimination antérieure par la chambre postérieure puis les voies de l'humeur aqueuse. La diffusion d'un PA à partir du vitré dépend de plusieurs facteurs : sa concentration en solution ; sa vitesse de biodégradation ; sa stabilité en solution.

Les mécanismes par lesquels des protéines traversent la rétine ne sont pas complètement élucidés. Une diffusion simple semble peu probable et le suivi de protéines marquées suggère un trans-

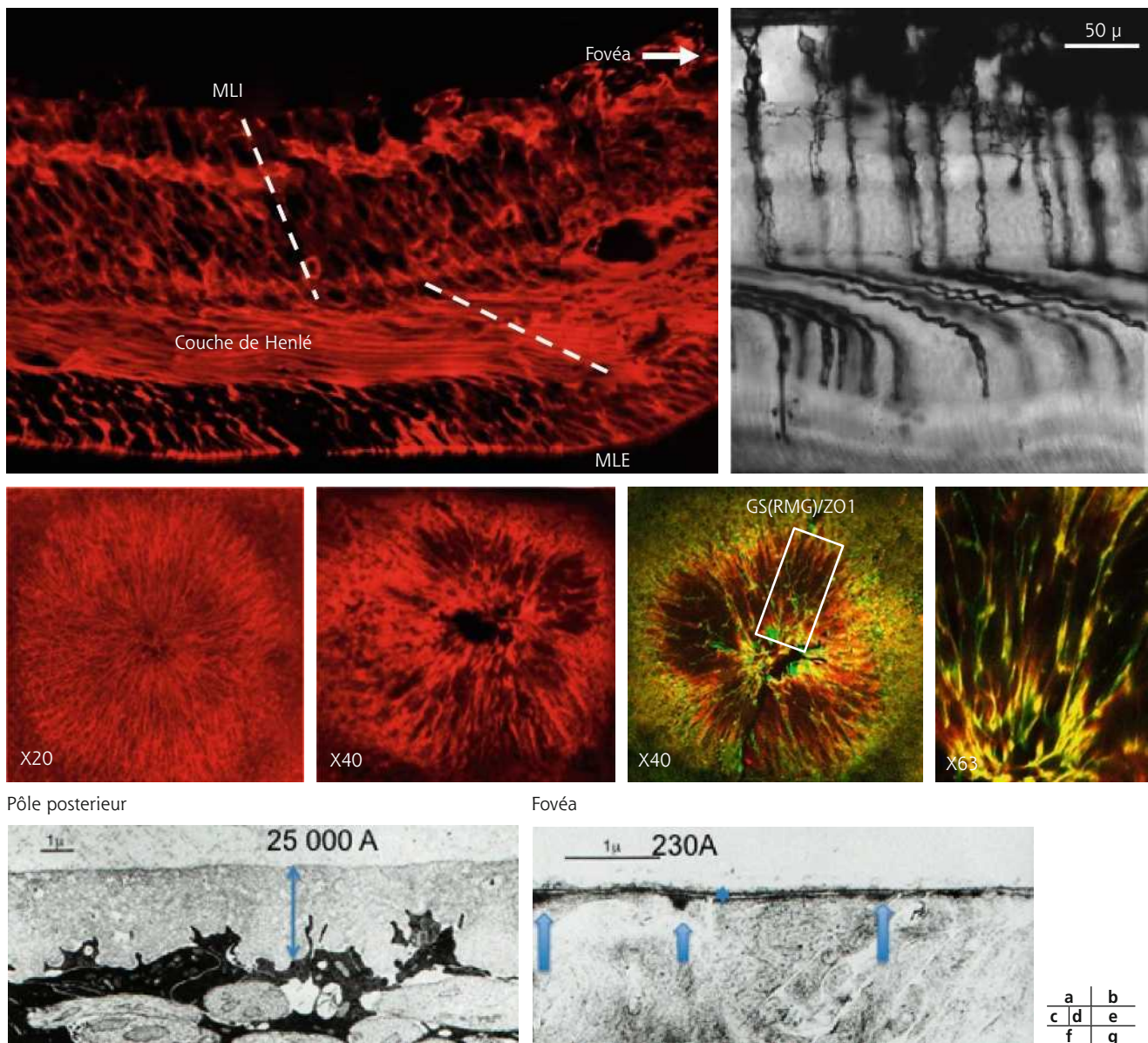


Fig. 6-2 Structure de la macula.

a. Coupe de la macula ne passant pas par la fovéa (dont la direction est indiquée par la flèche). La coloration rouge est spécifique de la glutamine synthétase qui marque les cellules gliales de Müller formant une structure en « Z » et une couche dense au niveau de la couche de Henlé. MLI : membrane limitante interne, MLE : membrane limitante externe. b. Représentation de la structure en « Z » des cellules gliales de Müller maculaires. c, d. Montage à plat d'une macula humaine à faible et fort grossissement montrant l'organisation radiaire des cellules gliales de Müller marquées en rouge par la glutamine synthétase. e. Des jonctions entre les cellules de Müller et avec les axones des photorécepteurs, sont marquées par *zonula occludens 1* (ZO-1), une protéine des jonctions serrées. f, g. Photographies en microscopie électronique de la limitante interne de la rétine au pôle postérieur et au niveau de la fovéa, montrant l'amincissement de la limitante au niveau de la fovéa. (Source : images de M. Savoldelli.)

port trans-glial par les CGM. De ce fait, la demi-vie des protéines thérapeutiques comprises entre 40 et 150 kDa varie entre 5 et 9 jours selon les espèces et n'est pas influencée par l'état de liquéfaction du vitré ni même par la vitrectomie, qui n'a pas d'effet sur le passage transrétinien des molécules.

Quand la voie d'administration n'est pas directement intravitreuse, des taux thérapeutiques de molécules actives peuvent être atteints dans les tissus oculaires sans que des seuils efficaces soient mesurés dans les milieux oculaires, pouvant conduire à tort à l'inadéquation de cette voie d'administration. Après injection rétrobulbaire de cortisone radioactive, à 5 minutes, 90 % de la dose injectée étaient mesurés dans l'uvée et la rétine et seulement 9 % dans le vitré. Après 5 heures, 18 % étaient encore mesurables dans l'uvée et la rétine et rien dans le vitré. Il est en effet peu fréquent que la

cible thérapeutique soit dans le vitré, elle est plutôt dans la choroïde ou dans la rétine dans lesquels il n'est pas possible de réaliser des mesures de concentrations chez l'homme. Dans ces conditions, l'étude pharmacodynamique est essentielle, car elle permet de juger, non pas de la concentration en fonction du temps, mais d'un paramètre d'efficacité clinique objectif comme l'épaisseur maculaire.

Enfin, les études pharmacocinétiques du segment postérieur sont peu nombreuses et complexes car :

- les modèles animaux habituels ne sont pas transposables simplement à l'homme. Si les lapins sont utilisés, il est important de choisir une race pigmentée ;
- il est difficile de réaliser des mesures longitudinales dans le vitré sans induire des biais expérimentaux (la microdialyse peut être une solution acceptable) ;

- la séparation des différents tissus est complexe et la contamination par les liquides habituelle, nécessitant le recours à des dissections sur des globes congelés ;
- les volumes sont faibles et les concentrations généralement basses, nécessitant des méthodes analytiques sensibles sur des petits échantillons.

Différentes voies d'administration (fig. 6-3)

Nous ne détaillerons pas les voies d'administration peu ou pas utilisées à ce jour pour traiter des pathologies rétinienne, comme l'instillation, dont il a été déjà question précédemment.

■ INJECTIONS PÉRI-OCULAIRES

En fonction de la profondeur d'introduction de l'aiguille, l'injection est censée atteindre des espaces sous-conjonctivaux, sous-ténoniens, péribulbaires, latérobulbaires ou rétrobulbaires. Intuitivement, on imagine que plus l'aiguille est postérieure, plus de PA atteint facilement la rétine. Peu d'études pharmacocinétiques ont effectivement mesuré les taux de PA dans les milieux et tissus oculaires après différentes voies d'administration. Ces résultats ne sont applicables que chez l'homme car chez l'animal de laboratoire (lapin ou rat), les tissus péri-oculaires sont différents. Chez l'homme, les concentrations de dexaméthasone phosphate disodique atteignent un pic vitréen à

13 ng/ml à 6 heures après injection péribulbaire de 5 mg et un pic vitréen de 72 ng/ml à 3 heures après injection sous-conjonctivale de 2,5 mg. Ainsi, la concentration vitréenne est environ 10 fois supérieure après injection sous-conjonctivale qu'après injection péribulbaire. Cependant, quelle que soit la voie d'administration péri-oculaire, les taux de dexaméthasone circulants sont identiques à ceux observés après une administration de la même dose per os (60 ng/ml pour 5 mg de dexaméthasone), confirmant que les voies péri-oculaires ne sont pas des voies locales vraies, mais permettent une meilleure biodisponibilité oculaire que la voie orale du fait du passage trans-scléral surajouté. Nous avons réalisé des expériences similaires visant à mesurer les concentrations non seulement dans les milieux mais également dans les tissus oculaires chez des lapins pigmentés, après injection sous-conjonctivale de Solumédrol®. Nos résultats confirment que la voie sous-conjonctivale permet d'obtenir des concentrations de Solumédrol® plus de 150 fois supérieures dans la rétine et la choroïde qu'un flash de Solumédrol® à quantité de PA identique (fig. 6-4).

L'injection sous-ténonienne de triamcinolone acétonide est pratiquée régulièrement pour éviter les effets secondaires toxiques potentiels de l'injection intravitréenne. Comme les autres voies péri-oculaires, la voie sous-ténonienne induit une exposition systémique dans 100 % des cas après quelques heures qui se poursuit pendant 3 à 4 jours à des taux significatifs (entre 10 et 30 ng/ml), susceptibles de réduire la production endogène de cortisol et d'induire des désordres métaboliques chez les patients à risque [14, 15]. Des taux vitréens, de l'ordre de 35 ng/ml, se maintiennent en plateau pendant au moins 1 mois, après un pic 3 fois plus élevé observé 3 jours après l'injection de 40 mg.

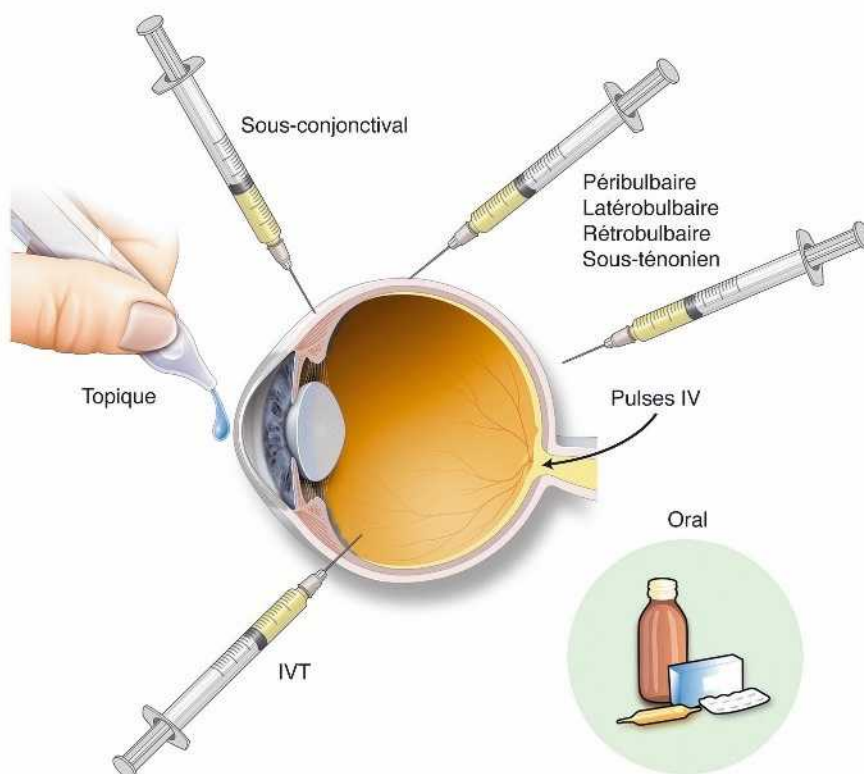


Fig. 6-3 Représentation des différentes voies d'administration habituellement utilisées. IV : injection intraveineuse ; IVT : injection intravitréenne.

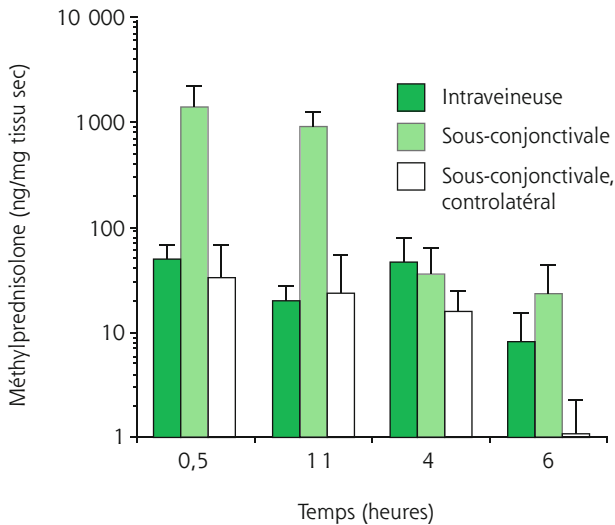


Fig. 6-4 Pharmacocinétique de la méthylprednisolone dans les tissus du segment postérieur (épithélium pigmentaire et choroïde) après injection sous-conjonctivale (dans un seul œil) ou intraveineuse de Solumédrol® (10 mg/kg).

■ VOIE INTRAVITRÉENNE

Contrairement aux voies péri-oculaires, la voie intravitréenne est une voie locale vraie, car les taux systémiques sont négligeables et rarement cliniquement significatifs. Après injection de 4 mg de triamcinolone dans le vitré de lapin, les taux maximaux sont de 3 mg/ml, soit 100 fois supérieurs à ceux obtenus après une injection sous-ténonienne d'une dose 10 fois supérieure (40 mg). Les concentrations décroissent jusqu'à 90 jours [16]. Chez l'homme, les taux vitréens étaient également significativement supérieurs après injection intravitréenne qu'après injection sous-ténonienne [17].

Bien que composée de plus de 90 % d'eau, la structure physico-chimique du vitré se modifie avec l'âge et dans certaines conditions pathologiques pouvant influencer sur la distribution et la diffusion des PA injectés. Le vitré peut apparaître comme un réservoir de drogues qui subissent trois types de force : la pression hydrostatique ; la diffusion ; la convection. La diffusion est plus importante pour des molécules de petit poids moléculaire que pour des macromolécules d'autant plus que le vitré est fibrillaire. La convection affecte plus spécifiquement le mouvement de molécules dont le poids moléculaire excède 40 kDa.

La charge des molécules est importante à considérer dans la formulation d'un PA injectable dans le vitré. D'une manière générale, les PA cationiques interagissent avec les charges négatives du vitré et risquent d'induire des réactions inflammatoires. Il est donc préférable de choisir des formulations anioniques. Le pH et l'osmolarité doivent être respectés et seuls les excipients reconnus dans la pharmacopée pour l'administration intra-oculaire peuvent être utilisés. Toute substance non biodégradable, habituellement éliminée par le rein après injection systémique, risque de s'accumuler dans les cellules de l'épithélium pigmentaire tel le polysorbate. Une fois dans le vitré, le PA s'élimine soit par :

- voie antérieure, pour les molécules hydrophiles de faible poids moléculaire comme la fluorescéine glucuronide, les aminoglycosides et la vancomycine avec une demi-vie généralement courte de 4 à 6 heures ;

- voie postérieure, pour les molécules comme la céfazoline, la ticarcilline, la clindamycine, la dexaméthasone et les protéines thérapeutiques avec une demi-vie plus longue de 24 heures à plusieurs jours (fig. 6-5a).

Les concentrations rétinienne de PA dépendent du site d'injection. Plus le site d'injection est postérieur, plus la concentration réti-

nienne est élevée. La diffusion antérieure augmente quand le site d'injection est rétrocrystallin, même pour les substances hydrophobes, comme cela peut être observé avec la triamcinolone. Les variations des sites d'injection peuvent expliquer des variations pharmacodynamiques et réduisent la reproductibilité des injections [18].

Lors d'injection de systèmes particuliers ou de cristaux dans le vitré, des concentrations focales très importantes peuvent être observées in situ dans la rétine. Les fenêtres thérapeutiques doivent être assez larges pour éviter dans ce cas d'atteindre des seuils toxiques (fig. 6-5b).

■ VOIE SUPRACHOROÏDIENNE

L'espace suprachoroïdien offre un réservoir potentiel de drogues pour le segment postérieur et a été récemment exploré pour cibler les tissus du segment postérieur. Les avantages de cette voie sont un accès simple, un large espace de diffusion, pas d'interférence avec la vision, un ciblage direct de la choroïde et des cellules de l'épithélium pigmentaire. Des systèmes guidés par la lumière ont permis de cibler le pôle postérieur par l'espace suprachoroïdien afin d'y déposer des PA mais leur clairance a été très rapide du fait de la circulation choroïdienne. Plus intéressantes sont les stratégies de systèmes à libération prolongée dans l'espace suprachoroïdien. À ce jour, aucun système d'administration suprachoroïdienne n'est commercialisé. D'autres voies sont en développement, telles que des injections ciblées intrasclérales par micro-aiguilles ou des voies sclérales lamellaires.

Fenêtre thérapeutique et toxicité des médicaments intra-oculaires

■ RELATION FENÊTRE THÉRAPEUTIQUE ET DOSES INJECTÉES

La fenêtre thérapeutique définit les zones de concentration de PA pour lesquelles un effet thérapeutique est observé sans effet indésirable (fig. 6-5b). Elle se situe entre seuils d'efficacité et toxicité. Plus la fenêtre thérapeutique est étroite, plus le contrôle des doses est important. Pour prolonger la durée d'efficacité d'un PA injecté dans le vitré, il est classique d'augmenter les doses administrées mais cela comporte deux risques :

- celui d'effets *off target*, c'est-à-dire des effets indépendants de la cible et liés à un surdosage ;
- celui d'effets toxiques, à plus ou moins long terme.

Les injections intravitréennes entraînent aussi inévitablement des effets *peak and valleys*, c'est-à-dire des variations importantes de concentrations médicamenteuses au-dessus et parfois au-dessous de la fenêtre thérapeutique.

■ COMMENT RECHERCHER LA TOXICITÉ D'UN MÉDICAMENT INJECTÉ DANS LE VITRÉ ?

Cette question mérite qu'on s'y attarde car en cas d'injection locale, seule la toxicité locale est pertinente. Si les critères de toxicité sont la fonction électrorétinographique ou la vision, seules des toxicités aiguës et massives seront mises en évidence. Les lésions microscopiques ou les signes inflammatoires peuvent être masqués quand les

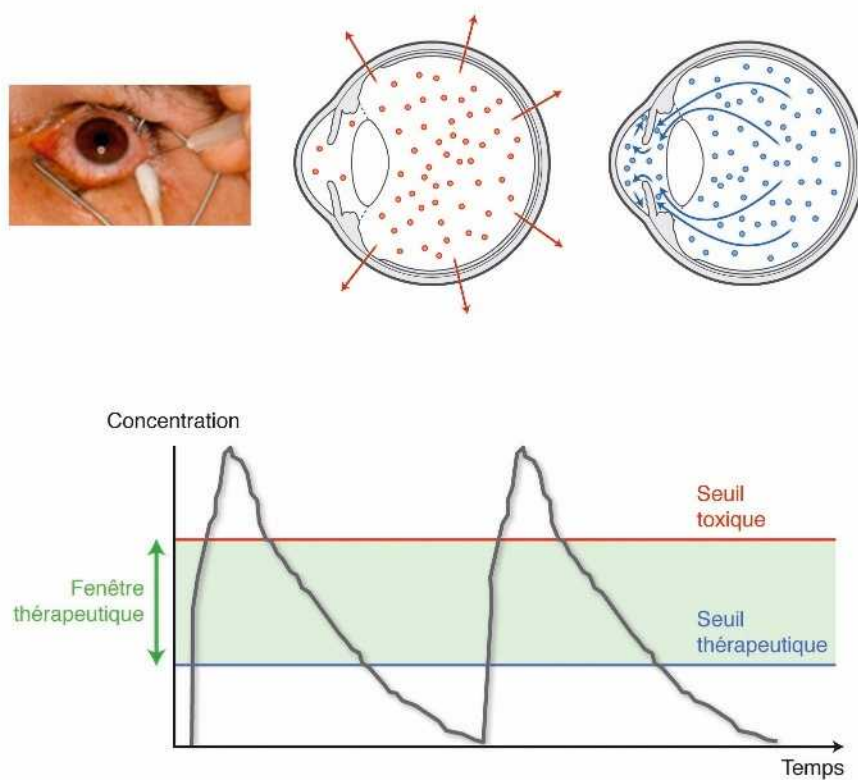


Fig. 6-5 Élimination d'un principe actif injecté dans la cavité vitréenne.

a. Représentation schématique des voies d'élimination : par voie postérieure transrétinienne pour les molécules de haut poids moléculaire et/ou faiblement chargées ; par voie antérieure par les voies d'élimination de l'humeur aqueuse pour les molécules de petit poids moléculaire et/ou fortement chargées.
 b. Effet pic et vallées. Après injection intravitréenne (flèche) un pic de concentration est obtenu, parfois au-dessus de la fenêtre thérapeutique avec le risque d'atteindre le seuil de toxicité. La concentration vitréenne décroît jusqu'à la prochaine injection en atteignant, à la fin de l'intervalle entre les deux injections, une concentration inférieure à la fenêtre thérapeutique. Une concentration maintenue constante dans la fenêtre thérapeutique permet d'assurer un effet pharmacologique continu et d'éviter les risques de toxicité.

médicaments testés sont anti-inflammatoires. Enfin, les marqueurs classiques de mort cellulaire, comme ceux qui identifient l'apoptose dépendante des caspases, sont souvent négatifs malgré une mort cellulaire importante dans la rétine, car les tissus du système nerveux sont très résistants à l'activation des caspases [19, 20]. Ainsi, d'autres tests et des suivis au long cours doivent être utilisés quand les médicaments ont des demi-vies très longues.

Principaux systèmes permettant une délivrance prolongée des principes actifs dans le segment postérieur du globe oculaire

Un des principaux enjeux de la thérapie des maladies de la rétine est la réduction de la fréquence des injections intravitréennes, devenues la voie d'administration principale depuis 10 ans. Plusieurs options sont possibles, le choix dépend des caractéristiques physico-chimiques du PA, de la cible thérapeutique, de la cinétique recherchée et de la fenêtre thérapeutique, des limites techniques et de stérilisation des

systèmes et des contraintes liées à la réglementation. De nombreux systèmes sont proposés et il ne sera pas possible d'en faire une revue exhaustive mais des revues générales sur le sujet peuvent être consultées [4, 21, 22]. Nous limiterons cette revue aux systèmes qui sont en cours de développement clinique ou déjà approuvés.

■ MÉTHODES POUR AUGMENTER LA DEMI-VIE D'UN PRINCIPE ACTIF DANS LE VITRÉ

MODIFIER LE PRINCIPE ACTIF AFIN D'AUGMENTER SON POIDS MOLÉCULAIRE, RÉDUIRE SON MÉTABOLISME OU MODIFIER SA STRUCTURE PHYSIQUE

Plusieurs méthodes sont employées pour stabiliser des PA dans le vitré. La pégylation en est un exemple. La conjugaison de molécules de polyéthylène glycol de différentes tailles à un PA, le plus souvent un acide nucléique (comme un aptamère) ou une molécule de nature peptidique, permet d'augmenter le poids moléculaire et de réduire la dégradation enzymatique, assurant ainsi meilleures stabilité et demi-vie [23, 24]. Le pegaptanib (Macugen®, Pfizer) est un oligoaptamère pégylé dont la demi-vie dans le vitré est de 10 ± 4 jours.

La mise en solution de PA très hydrophobe conduit à la formation d'agrégats ou de cristaux solides à partir desquels le PA passe très lentement en solution avec une cinétique de libération non contrôlée, comme c'est le cas pour la triamcinolone acétonide. Un des risques de ces formulations est un dépassement des seuils

toxiques à l'endroit où les agrégats ou cristaux sont en contact avec les tissus, et ce d'autant plus que les tissus sont aussi hydrophobes comme c'est le cas pour la rétine [25].

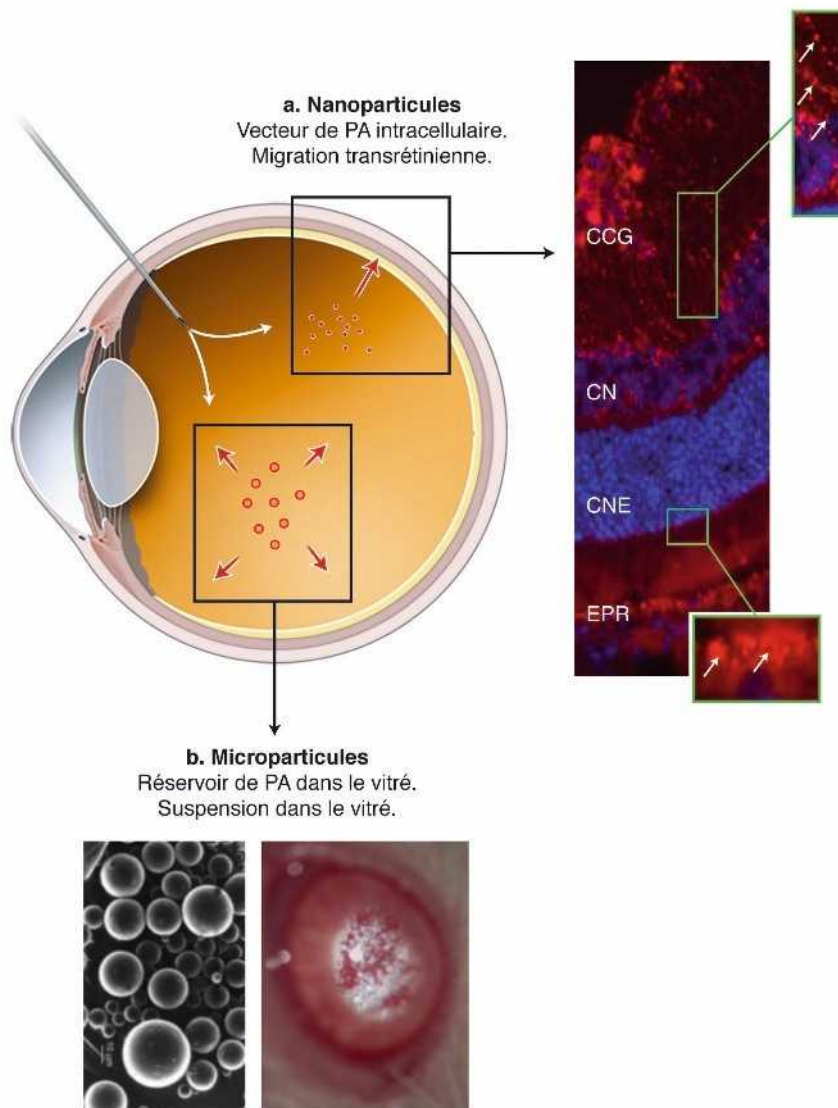
Pour ce qui concerne les protéines, le couplage avec une immunoglobuline permet également d'augmenter le poids moléculaire et la stabilité comme c'est le cas pour l'aflibercept, molécule chimérique qui résulte du couplage de fragments des récepteurs solubles au VEGF à une IgG [26–28]. La demi-vie vitréenne de l'aflibercept est ainsi d'environ 4 jours.

CRÉER UNE FORMULATION QUI AUGMENTE LE TEMPS DE RÉSIDENCE DANS LE VITRÉ

Certaines formulations permettent non seulement d'augmenter le temps de résidence mais aussi d'améliorer la biodisponibilité des PA. C'est le cas des émulsions anioniques, des formulations liposomales et micellaires constituée de substances et de lipides biologiques [29–31].

INCORPORER LE PRINCIPE ACTIF DANS UN POLYMÈRE BIODÉGRADABLE SOUS FORME D'UN IMPLANT OU D'UN SYSTÈME DISPERSÉ (fig. 6-6)

Les polymères biodégradables présentent l'avantage de disparaître spontanément et ne nécessitent donc pas de retrait. Ils doivent avoir une grande capacité de charge, être de préférence injectables, être bien tolérés et se dégrader en molécules connues dont la tolérance est également assurée. Les étapes de validation réglementaires sont très contraignantes, car le polymère et tous ses produits de dégradation doivent démontrer une innocuité générale et oculaire avant toute tentative d'utilisation chez l'homme. C'est pourquoi très peu de polymères sont actuellement utilisés en médecine humaine [32]. Les systèmes polymériques offrent cependant une grande flexibilité et de multiples variantes ont été envisagées jusqu'à des systèmes complexes assurant un contrôle précis et inductible de la libération de PA mais ils sont encore au stade de développement préclinique [33].



a
b

Fig. 6-6 Systèmes particuliers pour la formulation de principe actif dans la cavité vitrée.

a. Les nanoparticules (< 300 nm) injectées dans la cavité vitrée (marquées dans cette expérience en rouge) suivent un transport transrétinien et sont internalisées par les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR). Les noyaux sont marqués en bleu et les nanoparticules, marquées en rouge, sont visibles dans les cellules gliales de Müller sur le grossissement dans la couche de cellules ganglionnaires (CCG) et dans l'EPR sur le grossissement de gauche, barre = 20 µm. CNI : couche nucléaire interne, CNE : couche nucléaire externe. b. Les microsphères restent en suspension dans la cavité vitrée comme observé après injection dans la cavité d'un rat.

En fonction du type de polymère, la libération d'un PA se fera par diffusion simple au fur et à mesure que des molécules d'eau pénètrent dans les mailles du polymère ou par érosion quand l'hydrolyse de surface libère le PA. La diffusion conduit à une cinétique en trois phases (*burst*, plateau, *burst*), alors que l'érosion est plus propice à une libération linéaire avec une cinétique d'ordre zéro et une dégradation complète du polymère avec la libération du PA.

Les acides polylactiques (PLA), polyglycoliques (PGA) et polylactique-co-glycoliques (PLGA) sont les principaux polymères couramment utilisés, ils se dégradent en acide lactique qui acidifie le milieu mais est en général bien toléré, particulièrement dans le vitré car il y a dilution des molécules d'acide. La synthèse des polymères de PLA et de PLGA est effectuée par condensation à haute température. Une fois implantés, ils subissent une érosion massive occasionnant un *burst* de libération puis une phase de diffusion (dépendante de la vitesse de dégradation du polymère, de la surface du dispositif, de la solubilité aqueuse du PA) et une phase de *burst* final. Cette cinétique de libération n'est pas idéale, car il persiste souvent du polymère vide en fin de libération. L'Ozurdex® est un exemple d'implant en PLGA libérant de la dexaméthasone phosphate, suffisamment petit pour être injecté et libérer le PA pendant au moins 3 mois (fig. 6-7a). La présence de glucocorticoïdes permet de contrôler d'éventuelles réactions inflammatoires fréquemment observées avec le PLGA.

D'autres polymères ont été utilisés pour la libération de principes actifs dans le vitré. Le polycaprolactone (PCL), synthétisé à haute température par polymérisation de monomères d' ϵ -caprolactone, est semi-cristallin et hydrophobe. La dégradation très lente permet des libérations avec des cinétiques d'ordre zéro sur plusieurs années et la tolérance est excellente dans le vitré, mais sa dégradation peut libérer des petits fragments polymériques. Aucun produit en PCL n'est actuellement commercialisé pour une indication oculaire.

Les poly-ortho-esters (POE) sont des polymères hydrophobes, dégradés par érosion de surface, selon une cinétique d'ordre zéro lorsqu'ils sont dans un environnement biologique. Les POE peuvent former un gel translucide dans lequel des PA peuvent être mixés sans solvants ce qui permet l'incorporation de protéines et peptides. Les cinétiques de libération peuvent être modulées par l'ajout de sels acides ou basiques. Injecté dans la cavité vitréenne, le POE forme une bulle translucide mobile dont la tolérance est excellente mais la fabrication difficile des POE n'a pas, à ce jour, permis leur industrialisation [34].

D'autres polymères comme les polyanhydrides ou des copolymères peuvent être conçus mais leur biocompatibilité oculaire doit être démontrée avant toute tentative d'essai chez l'homme.

Les systèmes polymériques dégradables peuvent être utilisés pour la fabrication d'implants injectables ou implantables et de systèmes dispersés comme des nano- ou microparticules (voir fig. 6-13).

Les nanoparticules sont de taille inférieure à 1 μm et comprennent :

- les nanosphères où les PA sont enchâssés dans la matrice polymérique ou adsorbées à leur surface ;
- les nanocapsules qui possèdent une cavité centrale circonscrite par une enveloppe polymérique.

Les microparticules de taille plus grande agissent comme un réservoir après injection intravitréenne et diffusent peu dans le gel vitréen. Leurs avantages sont : une large surface de diffusion, la possibilité d'injection par des aiguilles de faible diamètre, la vectorisation de molécules de poids moléculaires variables y compris des protéines ou des peptides (voir fig. 6-16) [35].

En revanche, les nanoparticules, quand leur taille est inférieure à 300 nm, traversent la limitante interne et sont internalisées dans

les CGM, puis transportées jusqu'à l'épithélium pigmentaire dans lequel elles peuvent s'accumuler [36]. Injectées dans le vitré, les nanoparticules sont donc davantage des systèmes de ciblage cellulaire que des réservoirs de PA (fig. 6-6a) [37].

INCORPORER LE PRINCIPE DANS UN SYSTÈME POLYMÉRIQUE NON BIODÉGRADABLE

Les implants non biodégradables présentent l'inconvénient de devoir être retirés ou de persister dans le vitré en permanence, même vides. L'avantage de ces implants est un contrôle de la libération du PA et des durées de libération très prolongées pendant plusieurs années. Cependant, la possibilité de retrait peut dans certaines conditions être souhaitable. Si les premières versions de ce type d'implant étaient associées à des taux de complications importants, leur miniaturisation permet d'envisager une utilisation plus large. Reste à définir quelle sera la tolérance à très long terme de ces réservoirs vides, accumulés dans la cavité vitréenne. Les implants actuellement utilisés sont formés d'un copolymère d'alcool polyvinylique – acétate de vinyl-éthylène (*polyvinyl alcohol-ethylene-vinyl acetate* [PVA-EVA]). Le mécanisme d'action de ces polymères est fondé sur la diffusion d'un fluide (l'eau) au travers du dispositif, dissolvant le médicament granulaire contenu et créant une solution saturée diffusant alors hors du dispositif dans le milieu environnant. Tant que la solution interne au dispositif est saturée, le taux de libération médicamenteux est constant. Des libérations durables très longues (supérieures à 3 ans) ont pu être obtenues avec ce type d'implants. Les implants PVA-EVA Vitrasert®, Retisert® ont évolué vers des implants beaucoup plus petits comme l'Iluvien® dont l'efficacité a été récemment démontrée dans l'œdème maculaire diabétique sévère (fig. 6-7b) [38].

■ MÉTHODES POUR ÉVITER LES INJECTIONS RÉPÉTÉES

IONTOPHORÈSE, SONOPHORÈSE

Des systèmes utilisant des méthodes physiques (courants électriques ou ultrasons) permettent de favoriser la pénétration trans-clérale de molécules de petits poids moléculaire. Un dispositif trans-cléral d'iontophorèse a démontré son efficacité dans plusieurs essais cliniques pour l'administration de corticoïdes (Eye-gate Pharma, Boston, États-Unis) (fig. 6-7a). Ce système permet en quelques minutes, sans aucune injection, de faire pénétrer le corticoïde dans les tissus péri-oculaires assurant une libération sur plus de 8 jours [39].

IMPLANTS PÉRI-OCULAIRES ET SUPRACHOROÏDIENS, ET POMPES SCLÉRALES

Ces systèmes sont également explorés par plusieurs industriels. Récemment, un nouveau système de micropompe rechargeable très sophistiqué a été développé et est en cours d'évaluation chez l'homme par la société Alcon – Texas, États-Unis (fig. 6-7b) [40].

RÉSÉROIRS RECHARGEABLES

Des réservoirs implantables dans la cavité vitréenne, non dégradables permettent d'être chargés avec une dose de protéines thérapeutiques suffisante pour une libération contrôlée sur au moins 4 mois. L'implant ForSight Vision® (Menlo Park, Californie, États-Unis) est en cours de développement pour la libération prolongée de ranibizumab (fig. 6-7c).



Fig. 6-7 Représentation des différents systèmes d'administration de PA dans le segment postérieur (en cours d'essais cliniques).

a. Eyegate® (Eyegate Pharma, États-Unis), générateur et applicateur d'iontophorèse trans-sclérale pour la libération de dexaméthasone, posé sur la surface d'un œil. b. Replenish® (Alcon, États-Unis), micropompe sclérale, rechargeable pour la libération prolongée de PA dans le vitré. c. ForSight® (Genentech, États-Unis), réservoir rechargeable non biodégradable, intravitréen pour la libération prolongée de ranibizumab.

■ THÉRAPIE GÉNIQUE

Pour la production de protéines thérapeutiques dans le segment postérieur du globe oculaire, la thérapie génique est l'option en théorie idéale. Le gène codant pour la protéine est introduit localement dans des cellules qui deviennent les bioréacteurs internes endogènes capables de la produire in situ. Plusieurs types de vecteurs sont disponibles pour apporter le gène thérapeutique dans les cellules productrices. Le choix du vecteur va déterminer la cible cellulaire transfectée, la durée de production et la voie d'administration du vecteur. La figure 6-8 résume les différentes options.

VECTEURS VIRAUX

Les virus adéno-associés (*adeno associated virus* [AAV]) et les lentivirus sont actuellement testés dans des essais cliniques de thérapie génique oculaire chez l'homme. Ces vecteurs sont très efficaces, ils transfectent, selon les sérotypes et leurs voies d'administration, des cellules rétinienne et permettent une production très prolongée, voire permanente. Leur tolérance est bonne mais le contrôle de la dose de protéine produite est difficile et l'arrêt de sa production impossible. Actuellement, la société Avalanche (Californie, États-Unis) a testé chez l'homme un vecteur AAV pour produire un récepteur soluble piégeant le VEGF pour traiter les néovaisseaux de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA ; fig. 6-8a). Son rachat par la société Regeneron (États-Unis) promet des nombreux développements dans le domaine. Les sociétés Genzyme

(États-Unis) et Oxford Biomedica (Royaume-Uni) sont également en cours d'évaluation de cette approche par thérapie génique dans la DMLA humide.

VECTEURS NON VIRAUX

De très nombreux systèmes non viraux ont été développés pour transfecter des cellules rétinienne. Ils ne pourront être décrits dans ce sous-chapitre mais pour plus de précisions des revues sur le sujet sont disponibles [4, 41–43]. Pour la production de protéines thérapeutiques, l'électroporation du muscle ciliaire est une option séduisante. Un dispositif jetable posé à la surface de l'œil sans chirurgie, permet l'introduction d'un plasmide codant une protéine thérapeutique dans les cellules du muscle ciliaire. Une production allant jusqu'à 9 mois a été démontrée après un traitement de quelques minutes. La société Eyevensys (France) qui développe cette stratégie devrait débiter des essais cliniques prochainement (fig. 6-8c).

■ TECHNOLOGIE DES CELLULES ENCAPSULÉES

Dans cette technologie, la production de protéines thérapeutiques est faite par des cellules de l'épithélium pigmentaire immortalisées et encapsulées dans un réservoir vitréen qui les protège d'une attaque immunitaire et permet un certain degré de filtration de produits synthétisés grâce à des filtres. La production de protéine

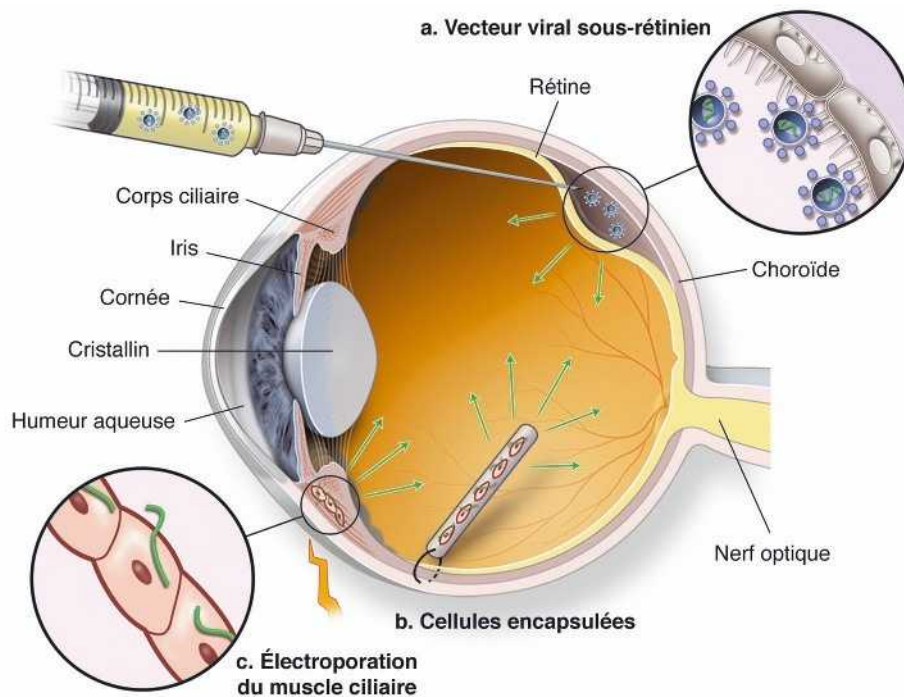


Fig. 6-8 Différentes options pour la production intra-oculaire locale de protéines thérapeutiques secrétées.

a. Induction d'un soulèvement rétinien pour l'injection sous-rétinienne d'un vecteur viral, transfectant les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) pour produire des agents protéiques anti-angiogéniques (développé par Regeneron, États-Unis et Genesight, France). b. Technologie des cellules encapsulées développée par Neurotech, États-Unis. Le plasmide contenant le transgène de la protéine thérapeutique est transfecté par une méthode non virale ex vivo dans des cellules EPR humaines immortalisées, cultivées dans des cellules contenues dans un réservoir non biodégradable, implanté dans la cavité vitréenne et suturé à la sclère (fait 11 mm × 3 mm pour la technologie anti-VEGF). c. Électroporation du muscle ciliaire (Eyeevensys, France) : la technique utilise un dispositif mini-invasif pour transfecter in vivo le plasmide contenant le transgène de la protéine thérapeutique dans les cellules du muscle ciliaire qui produit ensuite la protéine dans le vitré.

peut être bien contrôlée pendant plusieurs années mais l'exact contenu des substances libérées par ces cellules stimulées dans une cavité vitréenne d'un œil pathologique ne peut pas être contrôlé. Le dispositif peut être retiré ce qui assure une bonne sécurité. La société Neurotech (États-Unis) produit ces implants qui ont été déjà utilisés dans plusieurs essais cliniques pour la production de facteurs neurotrophiques et plus récemment de récepteurs solubles au VEGF pour traiter les néovaisseaux de la DMLA (fig. 6-8b) [44, 45]. Pour cette dernière indication, et afin d'atteindre les taux thérapeutiques, un réservoir contenant plusieurs implants cellulaires est requis, conduisant à un réservoir plus volumineux (2 mm × 9 mm). Des essais de phase III sont attendus avec ces systèmes.

Conclusions et perspectives

En 10 ans, ce qui semblait futuriste est devenu réalité : des implants injectables biodégradables, des implants miniaturisés non biodégradables, des micropompes rechargeables et des essais de thérapie génique. Il nous est donc permis de parier que d'ici 10 ans, des systèmes contrôlables à distance permettant une médecine personnalisée seront utilisés. Entre-temps, il appartient au thérapeute de bien connaître les avantages et les inconvénients de chaque médicament, de chaque voie d'administration et de chaque système à libération prolongée afin de choisir au mieux le traitement le plus adapté pour un patient donné et sa pathologie en fonction de son évolution. Les systèmes à libération très prolongée, voire permanente exposent à des risques encore inconnus et devront donc être

utilisés avec prudence et uniquement quand les autres systèmes ne pourront plus répondre aux besoins thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Tanito M, Hara K, Takai Y, et al. Topical dexamethasone-cyclodextrin microparticle eye drops for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 7944-8.
- [2] Kadam RS, Jadhav G, Ogidigben M, Kompella UB 14. Ocular pharmacokinetics of dorzolamide and brinzolamide after single and multiple topical dosing : implications for effects on ocular blood flow. *Drug Metab Dispos* 2011 ; 39 : 1529-37.
- [3] Liew G, Moore AT, Webster AR, Michaelides M. Efficacy and prognostic factors of response to carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 56 : 1531-6.
- [4] El Sanharawi M, Kowalczyk L, Touchard E, et al. Protein delivery for retinal diseases : from basic considerations to clinical applications. *Prog Retin Eye Res* 2010 ; 29 : 443-65.
- [5] Beydoun T, Deloche C, Perino J, et al. Subconjunctival injection of XG-102, a JNK inhibitor peptide, in patients with intraocular inflammation : a safety and tolerability study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015 ; 31 : 93-9.
- [6] Reichhart N, Strauss O. Ion channels and transporters of the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res* 2014 ; 126 : 27-37.
- [7] Rizzolo LJ, Peng S, Luo Y, Xiao W. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res* 2011 ; 30 : 296-323.
- [8] Omri S, Omri B, Savoldelli M, et al. The outer limiting membrane (OLM) revisited : clinical implications. *Clin Ophthalmol* 2010 ; 4 : 183-95.
- [9] Hosoya K, Tachikawa M. The inner blood-retinal barrier : molecular structure and transport biology. *Adv Exp Med Biol* 2012 ; 763 : 85-104.
- [10] Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol* 2011 ; 21 Suppl 6 : S3-9.
- [11] Yu DY, Yu PK, Cringle SJ, et al. Functional and morphological characteristics of the retinal and choroidal vasculature. *Prog Retin Eye Res* 2014 ; 40 : 53-93.
- [12] Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2012 ; 31 : 377-406.
- [13] Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010 ; 29 : 144-68.
- [14] Kovacs K, Wagley S, Quirk MT, et al. Pharmacokinetic study of vitreous and serum concentrations of triamcinolone acetonide after posterior sub-tenon's injection. *Am J Ophthalmol* 2012 ; 153 : 939-48.
- [15] Nan K, Sun S, Li Y, et al. Characterisation of systemic and ocular drug level of triamcinolone acetonide following a single sub-Tenon injection. *Br J Ophthalmol* 2010 ; 94 : 654-8.



- [16] Ye YF, Gao YF, Xie HT, Wang HJ. Pharmacokinetics and retinal toxicity of various doses of intravitreal triamcinolone acetonide in rabbits. *Mol Vis* 2014 ; 20 : 629-36.
- [17] Inoue M, Takeda K, Morita K, et al. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection *Am J Ophthalmol* 2004 ; 138 : 1046-8.
- [18] Laude A, Tan LE, Wilson CG, et al. Intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration and inter-individual variations in vitreous pharmacokinetics. *Prog Retin Eye Res* 2010 ; 29 : 466-75.
- [19] Torriglia A, Valamanesh F, Behar-Cohen F. On the retinal toxicity of intraocular glucocorticoids. *Biochem Pharmacol* 2010 ; 80 : 1878-86.
- [20] Onodera H, Sasaki S, Otake S, et al. General considerations in ocular toxicity risk assessment from the toxicologists' viewpoints. *J Toxicol Sci* 2015 ; 40 : 295-307.
- [21] Yasukawa T, Ogura Y, Tabata Y, et al. Drug delivery systems for vitreoretinal diseases. *Prog Retin Eye Res* 2004 ; 23 : 253-81.
- [22] Kim YC, Chiang B, Wu X, Prausnitz MR. Ocular delivery of macromolecules. *J Control Release*. 2014 ; 190 : 172-81.
- [23] Pfister D, Morbidelli M. Process for protein PEGylation. *J Control Release* 2014 ; 180 : 134-49. Review.
- [24] Vllasaliu D, Fowler R, Stolnik S. PEGylated nanomedicines : recent progress and remaining concerns. *Expert Opin Drug Deliv* 2014 ; 11(1) : 139-54. Review.
- [25] Valamanesh F, Torriglia A, Savoldelli M, et al. Glucocorticoids induce retinal toxicity through mechanisms mainly associated with paraptosis. *Mol Vis* 2007 ; 13 : 1746-57.
- [26] Shi S. Biologics : an update and challenge of their pharmacokinetics. *Curr Drug Metab* 2014 ; 15 : 271-90.
- [27] Ezan E. Pharmacokinetic studies of protein drugs : past, present and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2013 ; 65 : 1065-73.
- [28] Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. *Ophthalmologica* 2012 ; 227 Suppl 1 : 2-10.
- [29] Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular drug delivery systems : an overview. *World J Pharmacol* 2013 ; 2 : 47-64.
- [30] Bochet A, Lajavardi L, Camelo S, et al. of liposomes for the intravitreal injection of therapeutic molecules. *Ann Pharm Fr* 2011 ; 69 : 100-7.
- [31] Bourges JL, Touchard E, Kowalczyk L, et al. Drug delivery systems for intraocular applications. *J Fr Ophtalmol* 2007 ; 30 : 1070-88.
- [32] Bourges JL, Bloquel C, Thomas A, et al. Intraocular implants for extended drug delivery : therapeutic applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2006 ; 58 : 1182-202.
- [33] Yasin MN, Svirskis D, Seyfoddin A, Rupenthal ID. Implants for drug delivery to the posterior segment of the eye : a focus on stimuli-responsive and tunable release systems. *J Control Release* 2014 ; 196 : 208-21.
- [34] Einmahl S, Capancioni S, Schwach-Abdellaoui K, et al. Gurny Therapeutic applications of viscous and injectable poly(ortho esters). *Adv Drug Deliv Rev* 2001 ; 53 : 45-73.
- [35] Herrero-Vanrell R, Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, et al. The potential of using biodegradable microspheres in retinal diseases and other intraocular pathologies. *Prog Retin Eye Res* 2014 ; 42 : 27-43.
- [36] Zhou HY, Hao JL, Wang S, et al. Nanoparticles in the ocular drug delivery. *Int J Ophthalmol* 2013 ; 6 : 390-6.
- [37] Bourges JL, Gautier SE, Delie F, et al. Ocular drug delivery targeting the retina and retinal pigment epithelium using polylactide nanoparticles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ; 44 : 3562-9.
- [38] Soubrane G, Behar-Cohen F. Fluocinolone acetonide (ILUVIEN®) micro-implant for chronic diabetic macular edema. *J Fr Ophtalmol* 2015 ; 38 : 159-67.
- [39] Cohen AE, Assang C, Patane MA, et al. ; Avion Study Investigators. Evaluation of dexamethasone phosphate delivered by ocular iontophoresis for treating noninfectious anterior uveitis. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 66-73.
- [40] Humayun M, Santos A, Altamirano JC, et al. Implantable micropump for drug delivery in patients with diabetic macular edema. *Transl Vis Sci Technol* 2014 ; 3 : 5. eCollection 2014 Oct.
- [41] Bloquel C, Bourges JL, Touchard E, et al. Non-viral ocular gene therapy : potential ocular therapeutic avenues. *Adv Drug Deliv Rev* 2006 ; 58 : 1224-42.
- [42] Tamboli V, Mishra GP, Mitrat AK. Polymeric vectors for ocular gene delivery. *Ther Deliv* 2011 ; 2 : 523-36.
- [43] Bejjani RA, Andrieu C, Bloquel C, et al. Electrically assisted ocular gene therapy. *Surv Ophthalmol* 2007 ; 52 : 196-208.
- [44] Pilli S, Zawadzki RJ, Telander DG. The dose-dependent macular thickness changes assessed by fd-oct in patients with retinitis pigmentosa treated with ciliary neurotrophic factor. *Retina* 2014 ; 34 : 1384-90.
- [45] Kauper K, McGovern C, Sherman S, et al. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 7484-91.

3 – DIFFÉRENTES MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES PHARMACOLOGIQUES

CORTICOÏDES

A. DARUGAR, M. WEBER

L'essentiel

- ▶ Les corticostéroïdes demeurent depuis leur découverte une pierre angulaire du traitement des inflammations et sont devenus ces dernières années des médicaments essentiels à la gestion de nombreux œdèmes maculaires.
- ▶ Ils sont souvent délivrés localement et assez volontiers par l'intermédiaire de dispositifs à libération prolongée.
- ▶ Le choix du traitement corticoïde dépendra de l'effet attendu avec une sélection selon sa puissance, sa pharmacocinétique, ses effets indésirables et selon la voie d'administration souhaitée (collyre ; pommade ; injections péri-oculaire, intravitréenne, orale ou intraveineuse).
- ▶ Les corticoïdes sont de puissants anti-œdémateux et des anti-inflammatoires utiles pour traiter la part inflammatoire de nombreux œdèmes maculaires.
- ▶ Leur grande efficacité ne fera pas oublier leurs potentiels effets indésirables, généraux et locaux, et particulièrement le risque de glaucome et/ou de cataracte cortico-induite.
- ▶ L'avènement probable de stéroïdes dépourvus d'effets indésirables, notamment oculaires, sera une nouvelle grande avancée thérapeutique.

Historique

Les corticoïdes ont commencé à être utilisés en ophtalmologie à la fin des années 1940. Il s'agit en réalité de traitements

par hormone pituitaire (*adrenocorticotrophic hormone* [ACTH]) dont les effets anti-inflammatoires ont été décrits par Hench en 1949 [1]. Les premières utilisations de l'ACTH en ophtalmologie sont rapportées dans l'uvéïte, l'épisclérite ou la rétinite hémorragique [2–5].

Les injections péri-oculaires de corticoïdes et l'utilisation topique apparaissent très rapidement et sont décrites par Gordon en 1955 [6, 7]. Les injections intravitréennes de cortisone sont rapportées pour la première fois en 1977. Un dermatologue a injecté de façon involontaire de la cortisone par un dispositif appelé Dermojet® qui a perforé le globe. Les auteurs rapportent l'absence d'effet secondaire délétère [8].

■ Modes d'action (fig. 6-9)

Les effets des corticoïdes sont médiés par :

- leur fixation sur l'ADN cellulaire qui modifie la transcription de différents gènes ; ceux-ci vont altérer la synthèse protéique à l'origine des différents effets thérapeutique bénéfiques mais aussi délétères ;

- l'inhibition de la phospholipase A2 de la cascade de l'acide arachidonique diminuant ainsi la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes.

Ils ont différents effets.

■ ANTI-INFLAMMATOIRE

Les corticoïdes entraînent une diminution de la réaction inflammatoire tant le plan du recrutement des cellules qui interviennent dans l'inflammation que sur la production des médiateurs de l'inflammation.

Les corticoïdes induisent :

- une séquestration des lymphocytes T, notamment des T helpers, d'où une diminution du recrutement des cellules immunologiques sur le site inflammatoire ;

- une diminution du nombre des monocytes, éosinophiles et basophiles circulants ;

- la production de neutrophiles par la moelle osseuse ;

- une inhibition de la sécrétion de médiateurs de l'inflammation, notamment par les macrophages, de cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion favorisant notamment la diapédèse.

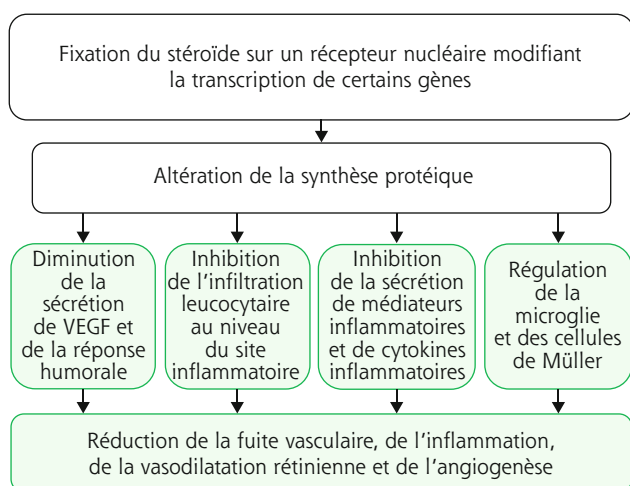


Fig. 6-9 Mode d'action des stéroïdes.

Tableau 6-1 – Action anti-inflammatoire des corticoïdes : puissance des différents corticostéroïdes.

Corticostéroïde	Puissance relative
Cortisone	0,8
Cortisol	1
Prednisone	4
Méthylprednisolone	5
Triamcinolone	5
Bétaméthasone	25
Dexaméthasone	25
Fluocinolone acétonide	25

Au niveau cellulaire, on observe à la fois des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs comprenant une diminution de l'activité bactéricide, de la réaction d'hypersensibilité, de la production de lymphokines. La balance inflammatoire est modulée sur le versant anti-inflammatoire par la production de cytokines freinant le processus inflammatoire [9].

L'effet anti-inflammatoire est différent d'une molécule à l'autre. La puissance anti-inflammatoire de chaque molécule administrée par voie générale est bien connue. Son action anti-inflammatoire peut être quantifiée par rapport au cortisol (tableau 6-1).

■ ANTI-ŒDÉMATEUX (fig. 6-10)

Les mécanismes d'action par lesquels les corticoïdes réduisent une maculopathie œdémateuse sont en partie élucidés, faisant intervenir à des degrés divers :

- leur capacité à réduire la rupture des barrières hémato-oculaires notamment en augmentant l'activité et/ou la densité des systèmes de jonction intercellulaire (ZO-1, occludine) [10, 11] et en diminuant la synthèse de VEGF et des prostaglandines ;

- leur rôle dans la stabilité de la perméabilité cellulaire de l'épithélium pigmenté de la rétine ;

- leur rôle dans la régulation de l'homéostasie sous l'influence de la microglie et des cellules de Müller en agissant notamment sur les canaux aquaporines AQP4 et KIR4.1 [12].

■ ANTI-ANGIOGÉNIQUE

Par ailleurs, les corticoïdes ont un effet anti-angiogénique lié, notamment, à l'inhibition de facteurs de croissance néovasculaires (dont le VEGF) et des métalloprotéinases avec pour conséquence une diminution de la migration des cellules endothéliales.

■ Pharmacocinétique

La pénétration dans l'œil, la concentration intra-oculaire et la durée de présence des corticoïdes dépendent de nombreux facteurs :

- l'état de l'œil : la pénétration est augmentée en cas d'inflammation intra-oculaire par altération des barrières hémato-oculaires ou par altération de l'épithélium cornéen ;

- la galénique : les gels et pommades augmentent le temps de résidence du principe actif. Les suspensions permettent d'augmenter

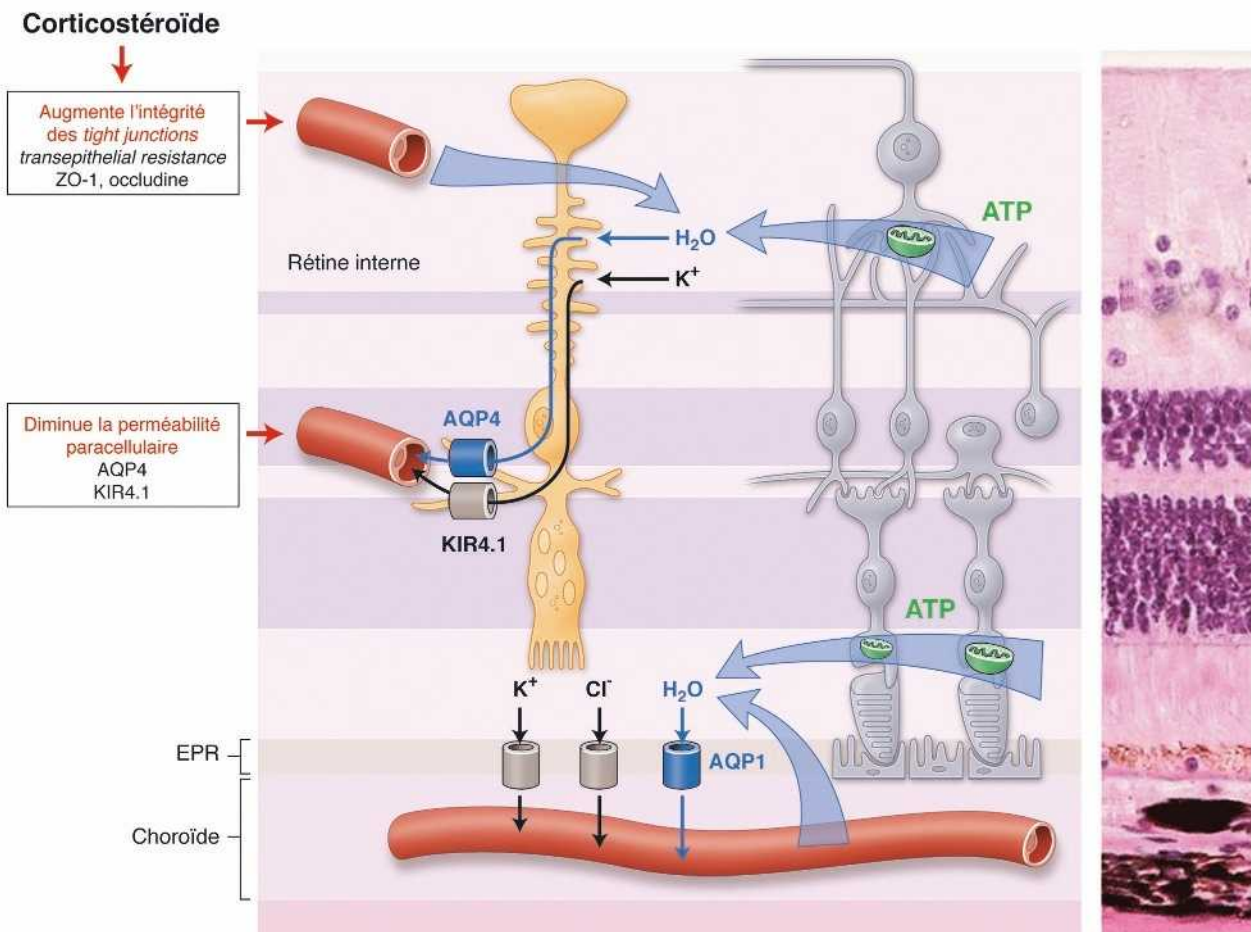


Fig. 6-10 Activité anti-œdémateuse des corticostéroïdes à la fois en augmentant l'intégrité des tights junctions et en diminuant la perméabilité paracellulaire au niveau des canaux aquaporines et KIR4.1 présents au niveau des cellules de Müller.

le temps de contact avec la cornée. Les dispositifs à libération prolongée (implant de dexaméthasone et implant de fluocinolone) permettent des libérations de stéroïdes sur plusieurs mois à plusieurs années ;

– la voie d'administration :

– la voie topique par collyre ou pommade : elle permet d'obtenir des concentrations généralement inférieures aux autres voies d'administration notamment chez le patient phaque,

– les injections péri-oculaires (sous-conjonctivale, latérobulbaire ou sous-ténonienne) : la justification de l'administration péri-oculaire de corticoïde tient au fait que la concentration intravitréenne de corticoïde est quinze fois plus élevée après une injection sous-conjonctivale de 2,5 mg de dexaméthasone qu'après la prise de 50 mg de prednisone par voie orale depuis plusieurs jours [13–15]. Certains éléments, notamment en regard du gradient de concentration dans l'œil et de données d'imagerie par corticoïde marqué au gadolinium, plaident en faveur d'une pénétration intra-oculaire par le limbe plutôt que par voie trans-sclérale [16]. La pénétration des corticoïdes dans l'humeur aqueuse est plus importante lors d'une injection sous-conjonctivale que par voie topique,

– les injections intravitréennes : la concentration de corticoïdes dans le vitré après injection intravitréenne est près de 100 fois supérieure à celle obtenue après injection sous-ténonienne [17] ;

– du rythme d'administration : pour la prednisolone 1 % en collyre, la pénétration est multipliée par cinq en cas d'instillation d'une goutte toutes les heures et par six en cas d'administration

toutes les 5 minutes par rapport à une administration toutes les 4 heures [18] ;

– du choix du corticoïde – entre un stéroïde à effet immédiat ou retard (triamcinolone) – et de sa concentration.

Différents types de corticoïdes utilisés en ophtalmologie

Le choix du corticoïde devra tenir compte de(s) :

- la puissance du corticoïde (tableau 6-1) ;
- la solubilité des corticoïdes : la solubilité dans l'eau est de $\approx 100 \mu\text{g/ml}$ pour la dexaméthasone, $\approx 20\text{--}30 \mu\text{g/ml}$ pour l'acétonide de triamcinolone et $\approx 4 \mu\text{g/ml}$ pour l'acétonide de fluocinolone ;
- la forme galénique : collyre, pommade, soluté pour injection péri-oculaire ou intravitréenne, dispositif biodégradable ou non injecté dans le vitré, dispositif non biodégradable inséré chirurgicalement dans la cavité vitréenne ;
- la durée d'action obtenue : de quelques heures à quelques années ;
- l'effet thérapeutique attendu, en termes de bénéfices fonctionnels et anatomiques pour des OM de différentes étiologies ;
- effets indésirables potentiels.

Tableau 6-2 – Différents corticoïdes ayant une AMM en ophtalmologie.

Désignation	Remboursement
Bacicoline® à la bacitracine poudre/solvant pour collyre	30 %
Chibro-Cadron® collyre	30 %
Cidermex® pommade ophtalmologique	NR
Dexafree® 1 mg/ml collyre solution en récipient unidose	65 %
Dexagrane® collyre	NR
Flucon® collyre	65 %
Frakidex® collyre	30 %
Frakidex® pommade ophtalmologique	30 %
Maxidex® 0,1 % collyre	65 %
Maxidrol® collyre	30 %
Maxidrol® pommade ophtalmologique	30 %
Ozurdex® 700 µg implant intravitréen	100 %
Sterdex® pommade ophtalmologique	30 %
Tobradex® collyre	30 %
Vexol® 1 % collyre	65 %

NR : non remboursé.

■ CORTICOÏDES TOPIQUES (tableau 6-2)

L'utilisation par voie topique est extrêmement fréquente. Les collyres ou pommades corticoïdes sont des acides et sont donc souvent associés à des acétates (hydrocortisone) ou des phosphates (dexaméthasone). Ils peuvent être combinés à une molécule d'antibiotique. Les formes sans conservateur sont peu nombreuses actuellement. Les formes en suspension doivent être bien agitées avant utilisation au risque d'avoir un dépôt au fond du flacon et une diminution de la concentration du principe actif délivré [19].

■ CORTICOÏDES POUR INJECTIONS SOUS-CONJONCTIVALE OU LATÉROBULBAIRE OU SOUS-TÉNONNIENNE (fig. 6-11 et 6-12)

La dexaméthasone a la particularité d'avoir un effet anti-inflammatoire puissant et un effet immédiat. Le pic de concen-

tration maximale est atteint au bout de 10 minutes avec une concentration moyenne encore disponible de près de la moitié du pic à 24 heures [20]. La dexaméthasone sous forme de phosphate sodique de dexaméthasone est commercialisée sous le nom de Ozurdex® et est disponible à concentrations de 4 mg/ml ou 20 mg/5 ml. Si ce corticoïde est choisi, il devra être réinjecté de façon fréquente compte tenu de sa courte durée d'action.

La bétaméthasone est un autre stéroïde aussi puissant que la dexaméthasone, utilisable pour injection péri-oculaire, à durée d'action courte, sous la forme de phosphate bisodique de bétaméthasone sous le nom de Célestène® disponible à la concentration de 4 mg/ml.

La triamcinolone est un corticoïde à efficacité anti-inflammatoire puissant, mais moindre que la dexaméthasone dont la durée d'action est plus prolongée à la même dose. La forme commerciale disponible en France est dénommée Kénacort retard® (acétonide de triamcinolone sous la forme de cristaux blancs + excipient) à 40 mg/ml dont la caractéristique est d'être un corticoïde à effet retardé. La concentration intravitréenne de triamcinolone met 24 heures pour atteindre un pic puis décroît progressivement. À noter que le pic de concentration maximum est atteint en 1 heure dans l'humeur aqueuse mais également dans le plasma [21]. Il est important de rappeler que la partie active de la solution se trouve dans les cristaux blancs et qu'il est donc indispensable de bien agiter la seringue avant d'injecter le produit pour ne pas diminuer l'efficacité du produit. La triamcinolone injectée par voie sous-conjonctivale, à raison de 300 µl, est présente, sous la forme d'un dépôt blanchâtre des cristaux contenant le corticoïde, pendant une durée d'environ 3 mois (fig. 6-11).

■ CORTICOÏDES POUR INJECTION INTRAVITRÉENNE

Les corticoïdes disponibles pour les injections intravitréennes (IVT) rassemblent des solutions et des dispositifs, biodégradables ou pas :

- la dexaméthasone injectée directement dans la cavité vitrénne a une durée d'action très courte, du fait de sa solubilité, ce qui n'en fait pas un traitement de choix dans le traitement des OM ;

- la triamcinolone est la molécule qui a été longtemps utilisée notamment dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Dans une étude française chez des patients diabétiques, la demi-vie de la triamcinolone injectée sous forme de Kénacort retard® à la dose de 4 mg était estimée à $15,4 \pm 1,9$ jours avec une durée



Fig. 6-11 Injection sous-conjonctivale de stéroïde (a) et présence de cristaux d'acétonide de triamcinolone (b).

a | b

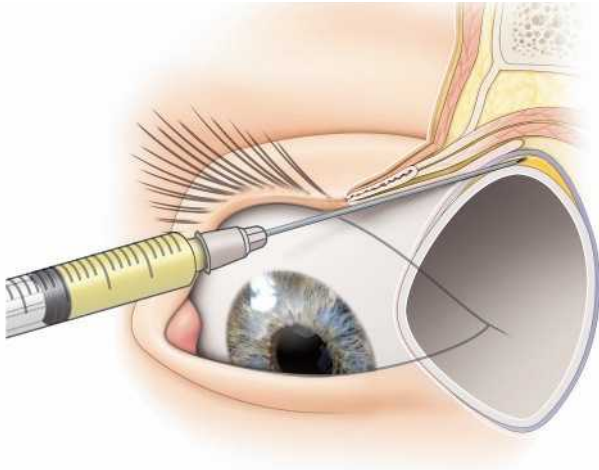


Fig. 6-12 Injections sous-ténonienne (a) et latérobulbaire (b).

a | b

moyenne de l'effet de 140 jours [22]. Dans les yeux vitrectomisés, la demi-vie de la triamcinolone serait presque 6 fois plus courte [23]. Dans une autre série de six patients ayant bénéficié d'une injection unique de 4 mg de triamcinolone, la molécule restait détectable dans le vitré jusqu'à 2,75 mois après l'injection [24] ;

– des dispositifs à libération prolongée sont récemment apparus sur le marché :

- l'implant biodégradable contenant 700 µg de dexaméthasone est le premier à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) (Ozurdex® ; fig. 6-13). L'implant est composé d'un mélange de polymères d'acide polylactique et polyglycolique dont l'érosion spontanée libère progressivement la dexaméthasone [25, 26]. Le dispositif est mis en place par une IVT à la pars plana. Au cours d'études expérimentales, après injection d'Ozurdex® chez des primates, la concentration maximale moyenne de dexaméthasone dans le liquide sous-rétinien atteignait 1110 ng/g, soit près de 100 fois la concentration susceptible d'être obtenue chez l'homme après administration par os et plus de 10 fois celle obtenue après injection péribu-

baire. Leur intérêt réside dans la délivrance prolongée de corticoïde (fig. 6-14) et dans la limitation des effets secondaires (effets toxiques rétiens observés de façon expérimentale et risque d'hypertonie) par rapport à la triamcinolone [27, 28],

– les dispositifs non biodégradables libérant de l'acétonide de fluocinolone :

- le premier en date est le Retisert® (fig. 6-15) qui n'est pas disponible en France compte tenu de ses effets secondaires (notamment le fort risque d'hypertonie nécessitant le recours à une chirurgie) [29] et de son prix élevé. Il s'agit d'un dispositif en polyvinyl alcool de 5 mm de longueur, 2 mm de largeur et 3 mm d'épaisseur libérant 0,3 à 0,4 mg/jour d'acétonide de fluocinolone pendant environ 2 ans et demi. Ce dispositif est introduit par une sclérotomie de 3,5 mm à la pars plana et suturé à la sclère [30],
- l'Iluvien® est un autre dispositif non biodégradable contenant 190 µg d'acétonide de fluocinolone (fig. 6-16). Il est administré par IVT à la pars plana par l'intermédiaire d'un injecteur 25 gauges. Sur le plan pharmacocinétique, la libération du principe actif est linéaire sur une période de 36 mois (fig. 6-17) [31] permettant un effet thérapeutique sur une période de 2 à 3 ans.

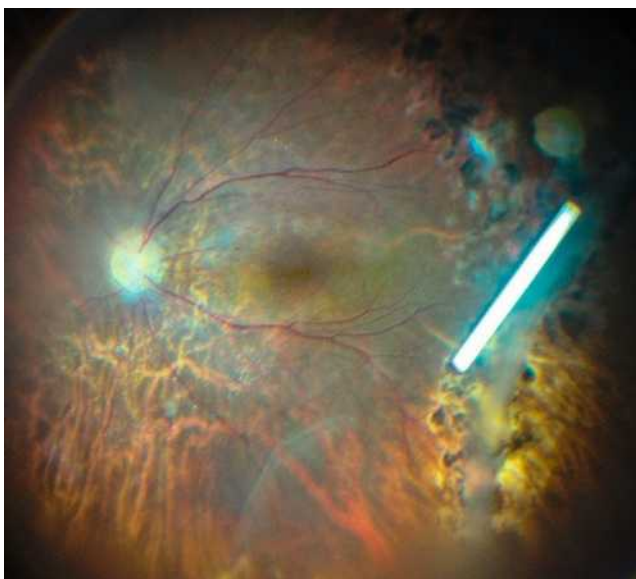


Fig. 6-13 Implant libérant de la dexaméthasone (Ozurdex®) et visibilité de la matrice dans la cavité vitréenne.

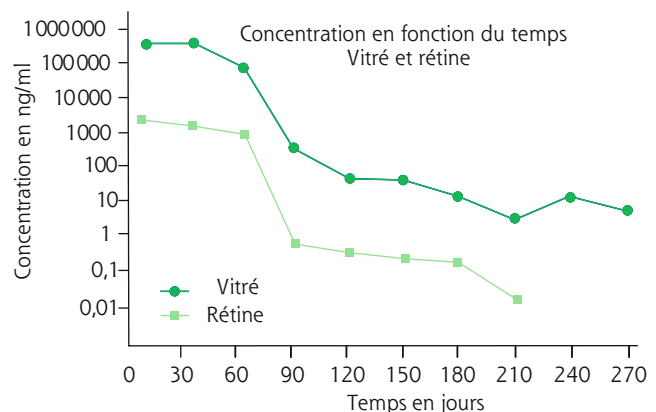


Fig. 6-14 Pharmacocinétique de l'implant de dexaméthasone (DXM) 700 µg (Ozurdex®).

Concentration en fonction du temps de dexaméthasone dans le vitré (en vert foncé) et dans la rétine (en vert clair) en ng/ml.

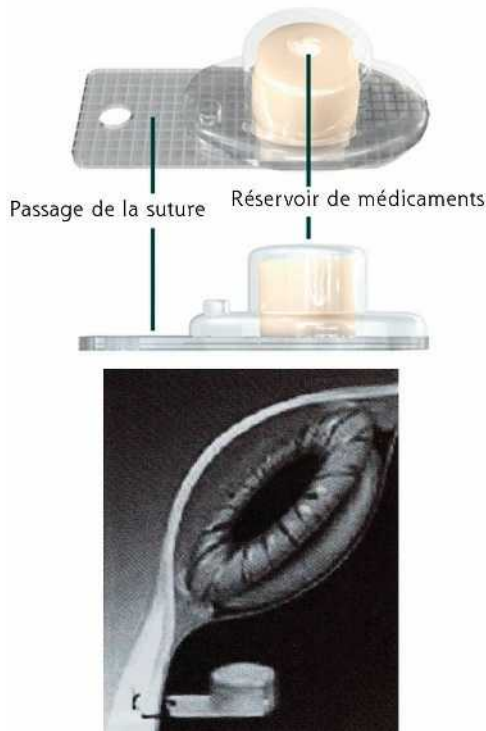


Fig. 6-15 Implant libérant de l'acétonide de fluocinolone (Retisert®) et visualisation dans l'œil après implantation chirurgicale.

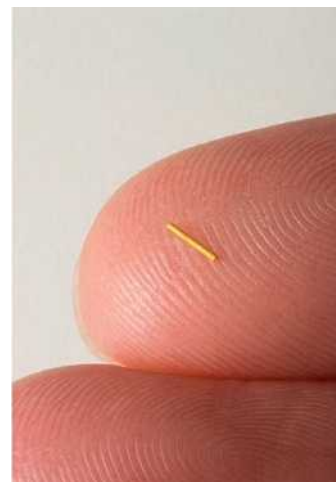


Fig. 6-16 Injecteur permettant de délivrer un implant de 190 µg d'acétonide de fluocinolone (Iluvien®) (a) et visibilité de l'implant (b).

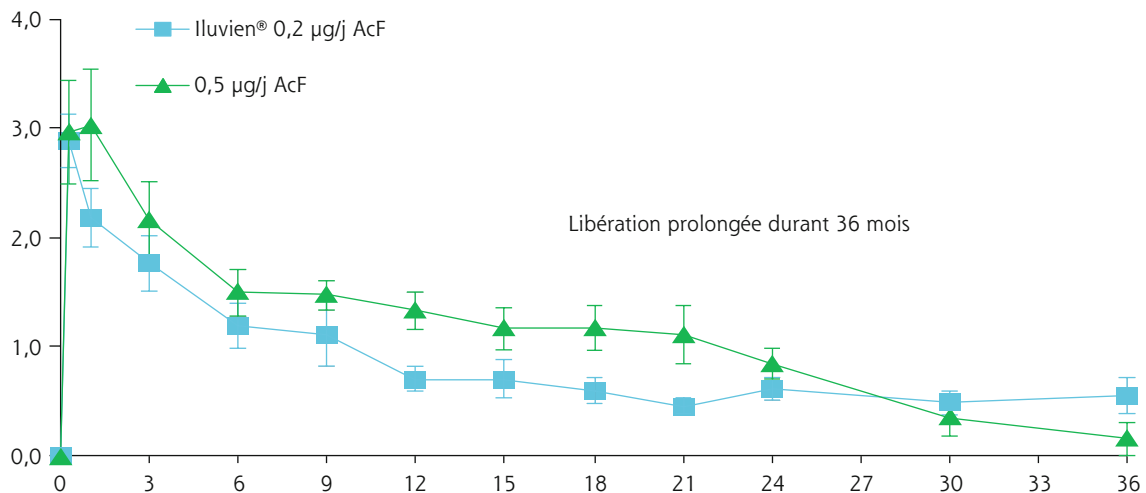


Fig. 6-17 Pharmacocinétique de libération de l'acétonide de fluocinolone en mg dans l'humeur aqueuse, notamment pour l'implant libérant 0,2 µg/j de l'Iluvien® (courbe bleue) et 0,5 µg/j d'acétonide de fluocinolone (courbe verte).
0,2 µg/j d'acétonide de fluocinolone ou AcF (Iluvien®) : dose ayant l'AMM.

■ CORTICOÏDES ORAUX

Les corticoïdes oraux sont habituellement administrés sous forme de prednisone (Cortancyl®) en raison de sa meilleure biodisponibilité, à une posologie initiale de 1 mg/kg. Leur usage concerne principalement les patients porteurs d'uvéïte, plus ou moins compliquée d'œdème maculaire. La posologie est ensuite diminuée par paliers très progressifs afin de déterminer un éventuel

seuil de cortico-dépendance, caractérisée par une recrudescence de l'inflammation oculaire et éventuellement la réapparition de signes de gravité. Pour un adulte de poids moyen, on procède à la décroissance suivante : 60 mg/jour, 40 mg/jour, 30 mg/jour, 25 mg/jour, 20 mg/jour ; puis décroissance par paliers de 2 mg jusqu'à 10 mg/jour puis par paliers de 1 mg. Les paliers ont une durée de 8 à 30 jours selon la gravité de l'uvéïte et les réponses aux traitements antérieurs. Dans le cas d'une uvéïte cortico-



sensible avec un seuil de cortico-dépendance inférieur à 10 mg/jour, une corticothérapie à la dose minimale efficace peut être poursuivie pendant plusieurs mois à plusieurs années. Si ce seuil est supérieur à 10 mg/jour, un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur peut être associé à la corticothérapie. Il est indispensable d'associer à la prescription des corticostéroïdes au long cours, les mesures préventives des complications systémiques.

■ CORTICOÏDES POUR INJECTION INTRAVEINEUSE

Les bolus intraveineux de méthylprednisolone sont parfois utilisés, notamment dans certaines uvéites postérieures sévères, afin d'obtenir une activité anti-inflammatoire intense et rapide. Les bolus de 250 mg à 1 g (selon l'état général) de méthylprednisolone par voie intraveineuse lente (IVL) 3 jours de suite sont utilisés à la phase aiguë des rétinohoroidites non infectieuses sévères menaçant le pronostic visuel dans les situations suivantes : lésions à proximité de la fovéa, OM ou décollement de l'épithélium pigmentaire majeur, vasculite ou papillite sévères a fortiori s'ils compliquent une entité clinique d'évolution connue défavorable (choroïdite serpiginieuse, ophtalmie sympathique, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, rétinohoroidopathie de type Birdshot ou choroïdite multifocale très inflammatoire) et/ou si les lésions sont bilatérales, récidivantes, ou surviennent sur un œil fonctionnellement unique.

I Effets secondaires

■ EFFETS SECONDAIRES OCULAIRES

Les effets secondaires oculaires les plus fréquents sont l'hypertonie ou le glaucome cortisoné.

HYPERTONIE OU GLAUCOME CORTISONÉ

Les stéroïdes augmentent la pression intra-oculaire (PIO) par diminution de l'excrétion de l'humeur aqueuse secondaire à une modification de la matrice extracellulaire du trabéculum notamment chez des patients prédisposés génétiquement. Armaly et al. ont rapporté que 30 à 40 % des patients de la population générale, exposés à un traitement local topique, ont une élévation modérée de la PIO [32, 33]. Ce chiffre s'élève à 90 % chez des patients glaucomeux [34]. L'hypertonie oculaire survient en moyenne entre 2 et 6 semaines après le début du traitement [32, 33]. Le plus souvent, la tension oculaire revient à sa valeur habituelle à l'arrêt de l'effet thérapeutique. De nombreuses études suggèrent le rôle de la susceptibilité génétique à l'élévation pressionnelle, notamment au niveau des gènes codant pour la myocilline [35–37]. Le test de provocation par collyre de dexaméthasone, visant à identifier les patients répondant par une hypertonie oculaire, n'est généralement pas retenu en clinique du fait de sa mauvaise prédictibilité avec un certain nombre de faux négatifs.

Ce risque d'hypertonie cortisonée dépendra du corticoïde utilisé (acétonide de fluocinolone > acétonide de triamcinolone > dexaméthasone), de sa dose, du lieu d'injection (à proximité ou non du trabéculum).

CATARACTE CORTICO-INDUITE

Le développement d'une cataracte de localisation sous-capsulaire postérieure lors d'un traitement corticoïde, oral ou topique, est une complication connue depuis le début de son utilisation [38, 39]. Le mécanisme exact de sa formation reste encore sujet à débat de nos jours. Ont été évoquées des voies impliquant ou

non des récepteurs spécifiques aux glucocorticoïdes. Ces derniers pourraient se lier à des protéines cristalliniennes (alpha-cristalline notamment) dont ils modifieraient la structure formant ainsi des opacités [40–44]. Ce risque de cataracte dépendra du type de corticoïde utilisé, de la voie d'administration et de la durée du traitement. Les injections péri-oculaires et intravitréennes, dès lors qu'elles sont répétées dans la durée, finiront toujours par induire une cataracte cortisonique.

Ce risque de cataracte cortisonée est fonction de la puissance du stéroïde utilisé, de la dose, de la voie d'administration (IVT > péri-oculaire > collyre > intraveineuse > per os) et de la durée de présence du stéroïde. L'expérience montre que la cataracte cortisonée apparaît inmanquablement après quelques mois d'un traitement intravitréen continu.

■ EFFETS SECONDAIRES EXTRA-OCULAIRES

Les corticoïdes employés localement, collyres y compris, ont un passage systémique et ils peuvent conduire à des effets indésirables sur certains terrains : enfants et patients diabétiques notamment. Les effets secondaires extra-ophtalmologiques de la cortisone sont nombreux notamment lors de la prise orale et prolongée. Ces effets secondaires sont moins fréquents lors d'une administration oculaire bien que le traitement locorégional n'ait rien d'un traitement strictement local. Parmi ceux-ci, citons : diabète, hypercorticisme iatrogène, hyperlipidémie, hypercatabolisme protidique, troubles hydro-électriques, ostéoporose cortisonique, ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, retard ou arrêt de croissance, myopathie cortisonique, pathologies cutanées (acné, folliculite bactérienne). Le sevrage d'une corticothérapie orale peut également poser quelques problèmes : insuffisance surrénale aiguë, syndrome de sevrage (anxiété, stress, algies diffuses) et hypertension intracrânienne bénigne chez l'enfant [45].

■ EFFETS SECONDAIRES LIÉS À LA VOIE D'ADMINISTRATION

- Voies péribulbaires :
 - plaie du globe (risque plus faible en temporal) ;
 - dans les sclérites, inhibition de la formation du collagène pouvant occasionner une perforation du globe ;
 - ptosis (risque de 2,5 à 3,5 %) ;
 - diplopie par fibrose des muscles oculomoteurs ;
 - occlusion vasculaire choroïdienne ou rétinienne.
- Voie intravitréenne :
 - endophtalmie soit bactérienne, soit aseptique chez 0,1 à 0,5 % des patients injectés dans le vitré. Ces endophtalmies apparaissent durant les 7 premiers jours et se caractérisent plus par une baisse d'acuité visuelle ± une rougeur oculaire que par une douleur oculaire ou un hypopion. Il semblerait que les endophtalmies stériles soient plus fréquentes chez le patient pseudophaque ;
 - Décollement de rétine 1,8 % ;
 - Risque de réactivation herpétique et nécrose rétinienne.

I Conclusion

Les corticoïdes ont été une vraie révolution dans la prise en charge des pathologies inflammatoires en général et en ophtalmologie en particulier, depuis leur découverte il y a 60 ans. La corticothérapie locale, notamment par voie intravitréenne, est devenue une modalité thérapeutique de choix dans de nombreux œdèmes maculaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hench PS, Slocumb CH. The effects of the adrenal cortical hormone 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone (Compound E) on the acute phase of rheumatic fever; preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949 ; 24 : 277-97.
- [2] Theodore FH. Use of cortisone in severe bilateral uveitis. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1950 ; 29 : 314-5.
- [3] Posner A. Cortisone in the treatment of recurrent iritis associated with Marie-Struempell spondylitis. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1950 ; 29 : 316-7 ; passim.
- [4] Steffensen EH, Olson JA, Margulis RR, et al. The experimental use of cortisone in inflammatory eye disease. *Am J Ophthalmol* 1950 ; 33 : 1033-40.
- [5] Woods AC. Clinical and experimental observation on the use of ACTH and cortisone in ocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1950 ; 33 : 1325-49.
- [6] Gordon DM. Ocular therapy with the topical application of hydrocortisone. *Ann N Y Acad Sci* 1955 ; 61 : 549-60.
- [7] Gordon DM. Prednisone and prednisolone in ocular disease. *Am J Ophthalmol* 1956 ; 41 : 593-600.
- [8] Perry HD, Nauheim JS, Cameron CD. Intravitreal injections by a Dermojet syringe. *Ann Ophthalmol* 1977 ; 9 : 737-40.
- [9] Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2005 ; 46 : 1440.
- [10] Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, et al. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem* 2002 ; 80 : 667-77.
- [11] Felinski EA, Cox AE, Phillips BE, Antonetti DA. Glucocorticoids induce transactivation of tight junction genes occludin and claudin-5 in retinal endothelial cells via a novel cis-element. *Exp Eye Res* 2008 ; 86 : 867-78.
- [12] Pannicke T, Iandiev I, Wurm A, et al. Diabetes alters osmotic swelling characteristics and membrane conductance of glial cells in rat retina. *Diabetes* 2006 ; 55 : 633-9.
- [13] Weijtens O, Schoemaker RC, Romijn FPHTM, et al. Intravitreal penetration and systemic absorption after topical application of dexamethasone disodium phosphate. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 1887-91.
- [14] Weijtens O, Feron EJ, Schoemaker RC, et al. High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *Am J Ophthalmol* 1999 ; 128 : 192-7.
- [15] Weijtens O, Schoemaker RC, Lentjes EG, et al. Dexamethasone concentration in the subretinal fluid after a subconjunctival injection, a peribulbar injection, or an oral dose. *Ophthalmology* 2000 ; 107 : 1932-8.
- [16] Kim H, Robinson MR, Lizak MJ, et al. Controlled drug release from an ocular implant : an evaluation using dynamic three-dimensional magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 ; 45 : 2722-31.
- [17] Inoue M, Takeda K, Morita K, et al. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 138 : 1046-8.
- [18] Sirbat D, Marchal-Heussler L, Hoffman M, Maincent P. Ways to improve ocular bioavailability for topical applications. *J Fr Ophtalmol* 2000 ; 23 : 505-9 ; quiz 523.
- [19] Diestelhorst M, Kwon KA, Süverkrup R. Dose uniformity of ophthalmic suspensions. *J Cataract Refract Surg* 1998 ; 24 : 672-7.
- [20] Jain MR, Srivastava S. Ocular penetration of hydrocortisone and dexamethasone into the aqueous humour after subconjunctival injection. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1978 ; 98 : 63-5.
- [21] Shen L, You Y, Sun S, et al. Intravitreal and systemic pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single 40-mg posterior subtenon application. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 2365-71.
- [22] Audren F, Tod M, Massin P, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 ; 45 : 3435-41.
- [23] Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intravitreal concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 681-6.
- [24] Mason JO, Somaiya MD, Singh RJ. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina Phila Pa* 2004 ; 24 : 900-4.
- [25] Hainsworth DP, Pearson PA, Conklin JD, Ashton P. Sustained release intravitreal dexamethasone. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther* 1996 ; 12 : 57-63.
- [26] Morita Y, Ohtori A, Kimura M, Tojo K. Intravitreal delivery of dexamethasone sodium m-sulfobenzoate from poly(DL-lactic acid) implants. *Biol Pharm Bull* 1998 ; 21 : 188-90.
- [27] Valamanesh F, Torriglia A, Savoldelli M, et al. Glucocorticoids induce retinal toxicity through mechanisms mainly associated with paraptosis. *Mol Vis* 2007 ; 13 : 1746-57.
- [28] Torriglia A, Valamanesh F, Behar-Cohen F. On the retinal toxicity of intraocular glucocorticoids. *Biochem Pharmacol* 2010 ; 80 : 1878-86.
- [29] Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema : a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 1580-7.
- [30] Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, et al. Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 3569-75.
- [31] Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1393-9.e3.
- [32] Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. I. THE effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963 ; 70 : 482-91.
- [33] Armaly MF, Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Fed Proc* 1965 ; 24 : 1274-8.
- [34] Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, et al. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging* 1999 ; 15 : 439-50.
- [35] Polansky JR, Nguyen TD. The TIGR gene, pathogenic mechanisms, and other recent advances in glaucoma genetics. *Curr Opin Ophthalmol* 1998 ; 9 : 15-23.
- [36] Lo WR, Rowlette LL, Caballero M, et al. Tissue differential microarray analysis of dexamethasone induction reveals potential mechanisms of steroid glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ; 44 : 473-85.
- [37] Liu Y. Reversal of mutant myocilin non-secretion and cell killing : implications for glaucoma. *Hum Mol Genet* 2004 ; 13 : 1193-204.
- [38] Black RL, Oglesby RB, Von Sallmann L, Bunim JJ. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 1960 ; 174 : 166-71.
- [39] Williamson J, Paterson RW, McGavin DD, et al. Posterior subcapsular cataracts and glaucoma associated with long-term oral corticosteroid therapy. In patients with rheumatoid arthritis and related conditions. *Br J Ophthalmol* 1969 ; 53 : 361-72.
- [40] Gupta V, Wagner BJ. Expression of the functional glucocorticoid receptor in mouse and human lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ; 44 : 2041-6.
- [41] James ER, Robertson L, Ehlert E, et al. Presence of a transcriptionally active glucocorticoid receptor alpha in lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ; 44 : 5269-76.
- [42] Jobling AI, Stevens A, Augusteyn RC. Binding of dexamethasone by alpha-crystallin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 ; 42 : 1829-32.
- [43] Bucala R, Manabe S, Urban RC, Cerami A. Nonenzymatic modification of lens crystallins by prednisolone induces sulfhydryl oxidation and aggregate formation: in vitro and in vivo studies. *Exp Eye Res* 1985 ; 41 : 353-63.
- [44] Bucala R, Gallati M, Manabe S, et al. Glucocorticoid-lens protein adducts in experimentally induced steroid cataracts. *Exp Eye Res* 1985 ; 40 : 853-63.
- [45] Godeau P, Herson S, Piette JC. *Traité de médecine*. 3^e éd. Paris : Flammarion ; 1998.



ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

A. BLÉRIOT, M. WEBER

L'essentiel

- ▶ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en inhibant de la cyclo-oxygénase, diminuent la synthèse des prostaglandines dont on connaît les rôles inflammatoire, vasodilatateur et algogène.
- ▶ Parmi les AINS en collyre, on distingue les indoliques (indométacine), les acides acétiques (diclofénac, kétorolac, bronfénac et népafénac) et les acides propioniques (flurbiprofène).
- ▶ Les AINS se différencient par leurs effets plus moins sélectifs sur les deux isoformes des cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2), leurs pharmacocinétiques et leurs effets secondaires.
- ▶ À côté des effets secondaires systémiques potentiels des AINS oraux, on retiendra le risque d'ulcération cornéenne des AINS topiques notamment sur des cornées fragiles.
- ▶ Les AINS en collyre permettent de réduire l'inflammation après chirurgie de la cataracte liée à l'âge autant qu'un collyre corticostéroïde.
- ▶ Les collyres AINS permettent de réduire l'incidence du syndrome d'Irvine-Gass.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) regroupent l'ensemble des médicaments, inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, qui ont un rôle majeur dans la physiopathologie de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation. Ils ciblent de nombreuses situations cliniques (inflammations notamment en rhumatologie et traumatologie, fièvre, douleur). Les prostaglandines sont des éicosanoïdes synthétisées à partir de l'acide arachidonique (lui-même issu des phospholipides membranaires) par l'intermédiaire de la cyclo-oxygénase (COX), dont il existe deux principales iso-enzymes COX-1 et COX-2. Le mode d'action, commun à tous les AINS, est d'inhiber les cyclo-oxygénases.

En ophtalmologie, les AINS sont couramment utilisés soit par voie locale dans le traitement d'inflammations locales et en opératoire, soit par voie générale pour la gestion de certaines situations inflammatoires.

Mode d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens

■ SYNTHÈSE DES PROSTAGLANDINES

En présence d'une lésion tissulaire, l'activation des polynucléaires, des plaquettes et des mastocytes provoque la libération de médiateurs à l'origine d'une hyperexcitabilité des nerfs sensoriels. Le récepteur à la bradykinine active la phospholipase A2 qui transforme certains phospholipides membranaires en acide arachidonique. Ce dernier est le substrat de la cyclo-oxygénase pour former les prostanoides qui servent de base à la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A2. L'acide arachidonique peut aussi (en fonction du type cellulaire considéré) être métabolisé par les lipoxygénases et les époxygénases.

Il existe deux isoformes de cyclo-oxygénases (COX) :

- la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) qui est constitutive dans les tissus et permet la formation physiologique de prostaglandines ayant un rôle dans la cytoprotection gastrique, l'hémostase primaire et la fonction rénale ;

- la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), enzyme inductible par les phénomènes inflammatoires, à l'origine des prostaglandines impliquées dans l'inflammation, la douleur, la fièvre mais également dans la

fonction rénale. La COX-2 est l'isoforme prédominante dans les cellules de l'épithélium pigmenté rétinien et son activité augmente significativement en réponse aux cytokines pro-inflammatoires [1]. COX-2 est également présente dans la néovascularisation choroïdienne et dans d'autres processus de néovascularisation. Son activité est augmentée dans la rétinopathie diabétique [2].

Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases, tandis que les corticoïdes, en dehors de leurs effets nucléaires anti-inflammatoires, bloquent la phospholipase A2.

■ RÔLE DES PROSTAGLANDINES

Les prostaglandines participent à la genèse et au maintien de la fièvre, de la douleur et de l'inflammation.

La réaction inflammatoire se caractérise par un trépied classique associant douleur, chaleur et œdème, évoluant en trois phases principales : une phase initiale associant vasodilatation locale et augmentation de la perméabilité capillaire, une phase subaiguë caractérisée essentiellement par une infiltration de leucocytes et de cellules phagocytaires et une phase tardive, chronique, où domine la dégénérescence tissulaire et la fibrose.

L'action des prostaglandines au niveau intra-oculaire se traduit par un(e) :

- augmentation de la PIO : les prostaglandines (PGE) 1 et 2 entraînent une vasodilatation locale et augmentent la perméabilité des barrières hémato-aqueuses ;
- diminution de la PIO par augmentation du flux uvéoscléral ;
- induction d'un myosis par action sur le muscle lisse irien ;
- augmentation de la concentration de protéines dans l'humeur aqueuse par augmentation de la perméabilité vasculaire et vasodilatation ;
- œdème maculaire par rupture de la barrière hémato-rétinienne.

■ CLASSIFICATION DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Les AINS sont tous des inhibiteurs de cyclo-oxygénases et constituent une classe médicamenteuse hétérogène. Différentes classifications peuvent être proposées, en fonction du mode de fixation sur le récepteur enzymatique, de la structure chimique, de

la sélectivité ou des indications thérapeutiques. Nous retiendrons la classification fondée sur la voie d'administration et la structure chimique.

EN FONCTION DE LA VOIE D'ADMINISTRATION ET DE LA STRUCTURE CHIMIQUE

Voie d'administration systémique

SALICYLÉS

Les salicylés se distinguent des autres AINS en premier lieu par un effet anti-agrégant plaquettaire prolongé d'où un risque hémorragique plus long que celui des autres AINS. En effet, l'inhibition de la cyclo-oxygénase plaquettaire, induite par l'aspirine, se poursuit 8 à 10 jours après l'arrêt de l'aspirine (temps de régénération des plaquettes), alors que pour les autres AINS elle s'interrompt dès l'arrêt du traitement. Par ailleurs, l'aspirine ne doit pas être utilisée en cas de virose (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale), car des syndromes de Reye ont été observés dans ces situations, chez des enfants recevant de l'aspirine [3].

Traitements disponibles en France : acide acétylsalicylique (Aspirine®, Aspro®), acide acétylsalicylique + lysine (Aspégic®, Huvaf®).

ARYLCARBOXYLIQUES

Les arylcarboxyliques forment, de loin, la classe la plus fournie. Ils sont également les plus utilisés dans de nombreuses indications, y compris en automédication (ibuprofène, etc.). Parmi eux, le diclofénac a, selon la réévaluation de l'Agence européenne du médicament, des effets cardiovasculaires similaires à ceux des anti-COX-2 et doit avoir les mêmes précautions d'emploi cardiovasculaires, particulièrement lorsqu'il est utilisé à haute dose (150 mg/jour) et pour une durée prolongée. La Haute autorité de santé (HAS) estime que, dans les pathologies relevant d'un traitement par AINS, le diclofénac n'a pas sa place dans le traitement des patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (notamment hypertension artérielle permanente traitée ou non, dyslipidémie, diabète traité ou non, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans) et que son service médical rendu est insuffisant dans de telles situations [4].

Traitements disponibles en France : acéclofénac, acide tiaprofénique, alminoprofène, dexkétoprofène, diclofénac, diclofénac + misoprostol, étodolac, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, ibuprofène + lysine, kétoprofène, nabumétone, naproxène.

OXICAMS

Les oxicams sont les AINS les plus à risque de nécrolyses épidermiques toxiques (Stevens-Johnson, Lyell). La survenue de ces événements impose l'arrêt immédiat du médicament et le contre-indique définitivement ainsi que celle des médicaments chimiquement similaires (HAS, juin 2010). Les indications du méloxicam et du piroxicam sont limitées à l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. De plus, des études ont suggéré que le piroxicam pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave que les autres AINS. En raison de son profil de tolérance, le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de première intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué et un traitement protecteur de la muqueuse gastrique doit être envisagé.

Traitements disponibles en France : méloxicam, piroxicam, ténoxycam, piroxicam bétadex.

COXIBS

Les coxibs inhibent spécifiquement la COX-2, mais n'inhibent ni la COX-1 (ils sont donc en principe sans effet sur la muqueuse gastro-

duodénale), ni le thromboxane A2, substance vasoconstrictrice et pro-agrégante plaquettaire. L'objectif de leur développement était de supprimer les risques digestifs. Cette promesse n'a été que partiellement tenue puisque, si certains effets digestifs ont été réduits, les plus graves demeurent. De plus, des effets indésirables cardiovasculaires ont été mis en évidence ainsi qu'un surcroît de risque de thromboses artérielles par rapport aux AINS non sélectifs. C'est pourquoi les coxibs sont contre-indiqués chez les patients « vasculaires » : cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique, antécédent d'accident vasculaire cérébral, y compris d'accident ischémique transitoire. Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ne devront être traités par un coxib qu'après une évaluation approfondie. En raison de l'absence d'effet antiplaquettaire des coxibs, les traitements anti-agrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés.

Traitements disponibles en France : parécocib, étoricoxib, célécoxib.

FÉNAMATES

Les fénamates sont utilisés comme traitement symptomatique de la douleur au cours de manifestations inflammatoires, notamment dans les domaines rhumatologique, ORL et stomatologique.

Traitements disponibles en France : morniflumate, acide niflumique, acide méfénamique.

INDOLIQUES

Les indoliques sont réservés à l'adulte et leur utilisation est limitée à certains rhumatismes inflammatoires chroniques et à certaines arthroses invalidantes et douloureuses.

Traitements disponibles en France : indométacine, sulindac.

Voie d'administration locale

VOIE CUTANÉE

Les AINS administrés par voie cutanée se présentent sous forme de gel ou d'emplâtre. Ils ont des indications d'AMM différentes des voies orales et variables selon le principe actif : traitement symptomatique des entorses, contusions, tendinites, œdèmes postopératoires et post-traumatiques, arthrose douloureuse des doigts et des genoux, etc. L'efficacité des AINS par voie locale est limitée. Ils présentent des effets indésirables spécifiques comme la photosensibilisation.

Traitements disponibles en France : acide niflumique, diclofénac, diclofénac + héparine sodique, diclofénac diéthylamine, ibuprofène, piroxicam.

AINS PAR VOIE OPHTHALMIQUE

Parmi les AINS en collyre, on distingue les indoliques (indométacine), les acides acétiques (diclofénac, kétorolac, bronfénac et népafénac) et les acides propioniques (flurbiprofène).

Traitements disponibles en France. Cinq molécules sont disponibles (tableau 6-3) :

- bromfénac : Yellox® 0,9 mg/ml, collyre en flacon ;
- diclofénac : Voltarenophta® 0,1 %, 0,3 mg/0,3 ml, collyre en unidose ; Dicloed® 1 mg/ml collyre en flacon ;
- flurbiprofène : Ocufen® 0,12 mg/0,4 ml, collyre en unidose ;
- indométacine : Indocollyre® 0,1 %, collyre en flacon ou en unidose ;
- népafénac : Nevanac® 1 mg/ml collyre en suspension.

EN FONCTION DE LA SÉLECTIVITÉ

Les principaux effets souhaités et indésirables des AINS découlent de leur mécanisme d'action, l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), et de ses deux iso-enzymes COX-1 et COX-2. Aux doses



Tableau 6-3 – AINS en ophtalmologie.

Molécule	Nom commercial	Autorisation de mise sur le marché	Posologie	Durée de traitement
Bromfénac	Yellox® 0,9 mg/ml, collyre en flacon	Traitement de l'inflammation oculaire postopératoire après extraction de la cataracte chez l'adulte	1 goutte 2 fois/jour	15 jours
Diclofénac	Voltarenophta® 0,1 % (0,3 mg/0,3 ml), collyre en unidose Dicloced® 1 mg/ml, collyre en flacon	Inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte	1 goutte jusqu'à 5 fois dans les 3 heures précédant l'intervention	
		Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil	1 goutte 3 à 5 fois/jour	Aussi longtemps que nécessaire
		Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures postopératoires	2 gouttes 1 heure après l'intervention puis 4 gouttes dans les 24 heures	24 heures
Flurbiprofène	Ocufen® 0,12 mg/0,4 ml, collyre en unidose	Inhibition du myosis peropératoire	1 goutte toutes les 30 minutes, 2 heures avant l'intervention	
		Traitement de l'inflammation du segment antérieur de l'œil après chirurgie de la cataracte et trabeculoplastie au laser argon	1 goutte 6 fois par jour	2 semaines pour la cataracte, 1 semaine post-laser argon
		Prévention de l'œdème maculaire cystoïde de l'aphaque survenant après extraction chirurgicale du cristallin	1 goutte 6 fois par jour	Jusqu'à 5 semaines
Indométacine	Indocollyre® 0,1 %, collyre en flacon Indocollyre® 0,1 %, collyre en unidose	Inhibition du myosis peropératoire	4 gouttes la veille, 4 gouttes dans les 3 heures précédant l'intervention	
		Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil	1 goutte 4 à 6 fois/jour	Jusqu'à complète disparition de la symptomatologie
		Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures postopératoires	1 goutte 4 fois/jour	Au cours des premiers jours postopératoires
Népagéfénac	Nevanac® 1 mg/ml, collyre en suspension	Prévention et traitement de la douleur et de l'inflammation postopératoire liées à une chirurgie de cataracte	1 goutte 3 fois/jour	Jusqu'à 21 jours
		Réduction du risque d'œdème maculaire postopératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques	1 goutte 3 fois/jour	Jusqu'à 60 jours

thérapeutiques, tous les AINS inhibent la COX-2 et, peu ou prou, la COX-1. Le développement des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ou coxibs, dont l'objectif était de supprimer les risques digestifs, a été freiné par la mise en évidence d'effets indésirables graves, notamment cardiovasculaires.

Traitements disponibles en France :

- inhibiteurs sélectifs COX-1 : Aspirine® à faible dose (≤ 300 mg/jour) ;
- inhibiteurs non sélectifs (AINS « classiques ») : ibuprofène, diclofénac, naproxène, népafénac, etc. ;
- inhibiteurs « préférentiels » COX-2 : méloxicam ;
- inhibiteurs sélectifs COX-2 : célécoxib (Celebrex®), étoricoxib (Arcoxia®), parécoxib (Dynastat®).

I Pharmacocinétique

■ APRÈS ABSORPTION ORALE

Après administration orale, les AINS ont une bonne biodisponibilité (de l'ordre de 70 à 80 %). Ils sont absorbés par l'épithélium gastro-intestinal et le pic de concentration sérique est atteint en

1 à 3 heures. Ils vont diffuser dans la plupart des tissus et fluides de l'organisme. De même, ils diffusent dans le lait maternel mais à des concentrations trop faibles pour qu'elles soient cliniquement significatives lors de traitements à court terme. Par ailleurs, la diffusion de ces substances est facilitée dans les tissus inflammatoires.

Les AINS sont transportés essentiellement (de 60 à 100 %) sous forme liée aux protéines plasmatiques, l'albumine le plus souvent. Leur volume de distribution avoisine donc celui du plasma.

Ces médicaments subissent un métabolisme hépatique avant d'être éliminés pour un tiers dans les selles et pour deux tiers dans les urines sous forme inactive.

■ DISPONIBILITÉ INTRA-OCULAIRE APRÈS INSTILLATION COLLYRE

DANS LE SEGMENT ANTÉRIEUR

La plupart des AINS sont des acides faibles qui subissent une ionisation au pH lacrymal. De ce fait, la perméabilité cornéenne est limitée avec un point iso-électrique de 3,2 [5]. Diminuer le pH de la solution augmente la fraction non ionisée de la molécule, ce qui améliore la diffusion cornéenne. Du fait de leur nature acide, les AINS sont irritants et la diminution du pH de la solution majeure ce

caractère irritant. De plus, la nature anionique des AINS provoque la formation de complexes insolubles en présence d'une solution conservatrice à base d'ammonium quaternaire, tel le chlorure de benzalkonium [5]. Aussi, la formulation d'une solution d'AINS en collyre avec une bonne diffusion cornéenne et une bonne tolérance est assez complexe.

Après instillation d'une goutte d'AINS en collyre (flurbiprofène 0,03 % et diclofénac 0,1 %), la concentration maximale dans l'humeur aqueuse est atteinte après respectivement 2,0 et 2,4 heures (pic respectivement à 60 ng/ml et 82 ng/ml) [6]. Après 4 heures, la concentration de diclofénac est à 20 ng/ml et reste détectable après 24 heures. En revanche, le flurbiprofène n'est plus détectable après 7 heures.

Le népafénac est une prodrogue qui est transformé en amfénac par des hydrolases intra-oculaires. En raison de son caractère non chargé, sa perméabilité cornéenne semble meilleure que celle des autres AINS. Une expérience *in vitro* a montré que le passage cornéen du népafénac était 6 fois meilleur que celui du diclofénac [7]. Dans une étude comparative, après une seule dose de 0,1 % de népafénac, le pic de concentration dans l'humeur aqueuse était atteint en 30 minutes versus 60 minutes pour le kétorolac 0,4 % et 240 minutes pour le bromfénac 0,09 % [8]. Dans une autre étude animale [9], après instillation d'une goutte de bromfénac 0,1 %, diclofénac 0,1 %, ou népafénac 0,1 %, la concentration diminuait rapidement pour le népafénac (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale, T_{max} : 0,5 heure) et moins rapidement pour le bromfénac (T_{max} : 2 heures).

DANS LE SEGMENT POSTÉRIEUR

Si les concentrations en chambre antérieure permettent un effet certain sur les corps ciliaires et l'iris, la concentration dans le segment postérieur après instillation d'une goutte de collyre est moins bien déterminée. Cette incertitude pose la question de l'efficacité des AINS en collyre sur l'inhibition des cyclo-oxygénases des tissus rétinien et choroïdien. Dans les études animales, après administration d'AINS topique en collyre, la concentration de kétorolac 0,5 % intravitréenne n'était pas détectable. En revanche, l'administration topique d'indométacine 2 % et de diclofénac 0,1 % entraînait une diminution minime de la production de prostaglandines dans le tissu rétinien [2].

Dans une étude de 2014, Kida et al. ont déterminé la concentration de bromfénac, diclofénac et népafénac dans le tissu rétinien de lapin après instillation d'une goutte d'AINS en collyre (dosé à 0,1 % pour les trois molécules) [9]. Le népafénac était rapidement transformé en amfénac et l'amfénac atteignait rapidement le tissu rétinien (T_{max} : 0,5 heure). La concentration maximale de diclofénac, bromfénac et amfénac dans le tissu rétinien était respectivement de 38,2 ng/g à 1 heure, 15,8 ng/g à 30 minutes, et 12,5 ng/g à 30 minutes. Ces concentrations étaient suffisantes pour inhiber COX-2. L'élimination du diclofénac était rapide ($T_{1/2}$ = 1,89 heure), tandis que l'élimination du bromfénac et de l'amfénac était plutôt lente (respectivement $T_{1/2}$ = 4,69 heures et 4 heures).

AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION OCULAIRES

Des voies d'administration oculaires alternatives au collyre ont été expérimentées chez l'animal. Dans un modèle animal d'uvéite expérimentale, une injection péri-oculaire de kétorolac permettait d'atteindre une meilleure concentration intravitréenne que l'administration topique ou par voie générale [10]. De la même façon, l'injection péri-oculaire de célécoxib permettait d'atteindre une concentration intrarétinienne 54 fois supérieure à une administration systémique. Cette injection permettait une réduction efficace

de la sécrétion de PGE₂, de la production de VEGF et de la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne dans un modèle animal de diabète [11, 12].

L'IVT d'AINS permet d'obtenir une concentration plus importante que les autres voies d'administration, avec une bonne pénétration rétinocoroïdienne et une clairance rapide. Dans un modèle animal d'uvéite, induite par IVT d'endotoxine, une injection intravitréenne de 3 mg de kétorolac et de 0,3 mg de diclofénac a diminué significativement la concentration de leucocytes dans l'humeur aqueuse et la synthèse de PGE₂. Les pics de concentration vitréenne de 234 µg/ml et 73 µg/ml étaient obtenus respectivement 15 minutes et 1 heure après l'IVT, et la concentration dans le tissu rétinocoroïdien était respectivement de 280,0 µg/g à 2 heures et 4,1 µg/g à 4 heures [13]. La sécurité des IVT de diclofénac et de kétorolac a été démontrée [14–16].

Principales indications ophtalmologiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens en collyre

Les AINS en collyre ont démontré leur efficacité pour :

- diminuer les symptômes liés à l'inflammation associée aux phénomènes allergiques et/ou irritatifs (conjonctivite saisonnière, perannuelle ou vernale, épisclérite) [17] ;
- maintenir une mydriase péropératoire lors de la chirurgie de la cataracte [18, 19] ; le diclofénac, le flurbiprofène, l'indométacine et le népafénac ont l'AMM dans la prévention du myosis péropératoire ;
- diminuer l'inflammation post-chirurgie de la cataracte, post-casulotomie ou post-iridotomie au laser YAG ; il est même désormais démontré que les collyres AINS en postopératoire de cataracte permettent une diminution de l'inflammation équivalente à celle obtenue avec un traitement par anti-inflammatoires stéroïdiens, voire une efficacité plus importante que les stéroïdes topiques [20], autorisant ainsi un traitement postopératoire par AINS en remplacement ou en complément des corticoïdes topiques [21–23] ; le diclofénac, le flurbiprofène, l'indométacine, le népafénac et le bromfénac ont ainsi l'AMM dans la prévention de l'inflammation après chirurgie de la cataracte ;
- diminuer l'inflammation et la douleur postopératoires dans la chirurgie du strabisme, dans la chirurgie filtrante et la chirurgie réfractive ; le diclofénac et l'indométacine ont une AMM dans la prévention de douleurs après chirurgie réfractive ;
- prévenir et traiter l'œdème maculaire après chirurgie de la cataracte [24–28] ; si tous les AINS en collyre sont prescrits dans cette indication, seuls le flurbiprofène et le népafénac (chez le diabétique) ont une AMM dans la prévention du syndrome d'Irvine-Gass.

Effets secondaires

EFFETS SECONDAIRES OCULAIRES

Plusieurs études recensent les effets indésirables oculaires liés à une administration topique d'AINS [29, 30]. Les effets indésirables



vont de l'ulcération épithéliale à la perforation cornéenne. Il est à noter que de nombreux patients présentant un effet indésirable lié à la prise d'AINS ont un terrain favorisant : polyarthrite rhumatoïde connue, sécheresse connue (syndrome de Sjögren), troubles de la surface (rosacée). Une prescription particulièrement prudente doit être respectée chez ces patients à cornée fragile ou présentant un syndrome sec marqué. Néanmoins, l'utilisation d'AINS topiques ne semble pas associée à un risque plus important d'effet indésirable que les stéroïdes en post-chirurgie de la cataracte [20]. Ce risque potentiel est retrouvé pour chacun des différents collyres AINS.

■ EFFETS SECONDAIRES SYSTÉMIQUES

Par voie générale, les effets indésirables (EI) les plus fréquents sont les troubles fonctionnels digestifs (dyspepsie, gastralgies, nausées). Les EI digestifs graves sont notamment favorisés par les fortes doses, l'association de plusieurs AINS (contre-indiquée), leur utilisation prolongée et l'âge supérieur à 65 ans. Le risque hémorragique est accru par l'association aux anticoagulants, aux anti-agrégants plaquettaires et, dans une moindre mesure, aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS).

Les EI cutanéomuqueux sont fréquents : prurit, éruption cutanée, rhinite. Les AINS, particulièrement les oxicams, peuvent, par ailleurs, entraîner de très exceptionnelles mais gravissimes nécroses épidermiques toxiques (NET ; Stevens-Johnson, Lyell) dont la mortalité avoisine les 40 %. Ils peuvent aussi être à l'origine d'une rétention hydrosodée, d'une élévation tensionnelle ou de la décompensation d'une cardiopathie. Les EI rénaux (insuffisance rénale, hyperkaliémie, protéinurie) sont majorés en cas de cardiopathie ou de néphropathie préexistantes, d'hypovolémie ou de traitement par diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou sartans.

■ POPULATIONS CIBLES PARTICULIÈRES

AINS ET AUTOMÉDICATION

L'accessibilité de certains AINS en automédication est susceptible d'accroître les risques d'associations méconnues et de mésusage, notamment chez les personnes âgées. Elle doit être systématiquement recherchée par l'interrogatoire du patient et de ses proches, et prise en compte. Les femmes doivent également être informées des risques liés à leur utilisation, notamment en fin de grossesse.

AINS ET GROSSESSE

Le célécoxib est contre-indiqué dès le 1^{er} trimestre et chez la femme en âge de procréer en raison d'un effet tératogène montré chez l'animal.

Tous les AINS sont formellement contre-indiqués, même en prise ponctuelle, à partir du début du 6^e mois de grossesse, en raison du risque de constriction du canal artériel qui peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale, voire à une mort fœtale in utero.

La prise pendant le 2^e trimestre (entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée), en particulier si elle est prolongée, est fortement déconseillée car elle peut entraîner une atteinte fonctionnelle rénale (in utero, oligoamnios souvent réversible à l'arrêt du traitement, voire anamnios ; à la naissance, insuffisance rénale d'autant plus à craindre que l'exposition est tardive et prolongée).

La prise d'AINS pendant le 1^{er} trimestre n'est pas à risque tératogène (excepté pour le célécoxib et l'étoricoxib, contre-

indiqués dès le 1^{er} trimestre) mais ne doit être envisagée que si nécessaire.

En raison du faible passage systémique des collyres AINS, leur utilisation n'est pas formellement contre-indiquée lors de la grossesse [31]. Néanmoins devant le risque de toxicité fœtale et néonatale, leur prescription au-delà du 6^e mois de grossesse doit être évitée au maximum.

AINS CHEZ L'ENFANT

Deux AINS ont une AMM dans les douleurs modérées à partir de 3 mois : ibuprofène suspension et acide acétylsalicylique par voie orale.

Deux AINS ont une AMM dans la douleur inflammatoire en ORL et stomatologie : l'acide tiaprofénique en comprimé sécable à partir de 15 kg (environ 4 ans), et l'acide niflumique en gélule à partir de 12 ans et en suppositoire (morniflumate) à partir de 6 mois.

Six AINS ont l'AMM dans l'arthrite juvénile chronique (acide acétylsalicylique, acide tiaprofénique, acide niflumique, diclofénac, ibuprofène, naproxène).

Trois AINS, l'aspirine, l'ibuprofène et le kétoprofène, ont une AMM dans la fièvre de l'enfant au même titre que le paracétamol. La recommandation de la Société française de pédiatrie (octobre 2004) est de privilégier le paracétamol.

Outre leurs contre-indications générales, les AINS sont déconseillés en cas de lésions de la peau et des tissus mous, en particulier lors de la varicelle, car ils pourraient favoriser les complications infectieuses (fasciites nécrosantes). Ils sont également déconseillés en cas de déshydratation, en raison du risque d'insuffisance rénale. L'aspirine est également à éviter en cas de virose (en particulier varicelle et épisodes d'allure grippale) en raison du risque de syndrome de Reye (encéphalopathie et stéatose hépatique).

Contre-indications des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS sont une classe médicamenteuse efficace mais non dénués de risque quand à leur utilisation. Les références médicales opposables (RMO) rappellent certaines règles de prescription [32] :

- il n'y a pas lieu d'associer un anti-ulcéreux à un AINS à dose anti-inflammatoire sans avoir évalué le risque digestif individuel (âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal, antécédents d'intolérance aux AINS). Chez les malades à risque digestif (> 65 ans, traitement prolongé, antécédent d'ulcère gastroduodénal), une protection gastrique est nécessaire ;

- il n'y a pas lieu, car dangereux et contre-indiqué, de prescrire un AINS à partir du 6^e mois de la grossesse, sauf utilisations obstétricales très limitées ;

- il n'y a pas lieu de prescrire un AINS à des doses supérieures aux doses recommandées ;

- il n'y a pas lieu d'associer deux AINS par voie générale, y compris l'aspirine (sauf lorsque celle-ci est prescrite à visée anti-agrégante à des doses < 500 mg). Cette recommandation concerne toute la classe des AINS, qu'ils soient prescrits comme antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires ;

– il n’y a pas lieu, en raison du risque hémorragique, de prescrire un AINS chez un patient sous anti-vitamine K, sous héparine ou ticlopidine ;

– il n’y a pas lieu, particulièrement chez le sujet âgé, en raison du risque d’insuffisance rénale aiguë, de prescrire un AINS chez un patient recevant un traitement par inhibiteur de l’enzyme de conversion, diurétique ou antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II, sans prendre les précautions nécessaires.

Tous les AINS sont ainsi contre-indiqués en cas d’ulcère gastro-duodénal, d’insuffisance cardiaque ou rénale sévère et à partir du 6^e mois de grossesse. L’interrogatoire doit systématiquement rechercher les effets indésirables survenus lors d’une utilisation antérieure. Le risque est considéré comme élevé dans des situations liées au patient, aux médicaments associés (risque rénal des diurétiques, IEC et sartans, risque hémorragique des anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires et, à un moindre degré, des IRS), et à l’indication de l’AINS (traitement prolongé, doses élevées).

Concernant l’utilisation de la forme collyre des AINS, les effets indésirables potentiellement sévères doivent rendre très prudente l’utilisation des AINS collyres sur les yeux à risque (fragilité cornéenne).

Conclusion

Les effets anti-inflammatoires puissants et anti-œdémateux des AINS en font une thérapeutique de choix fréquemment utilisée en ophtalmologie dont l’efficacité est établie dans certaines situations. Leur prescription doit respecter certaines règles afin de limiter les risques d’effets indésirables. La progression des connaissances dans le domaine de l’inflammation pourrait ouvrir des perspectives novatrices de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Chin MS, Nagineni CN, Hooper LC, et al. Cyclooxygenase-2 gene expression and regulation in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 ; 42 : 2338-46.
- [2] Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2010 ; 55 : 108-33.
- [3] Vidal Recos. Recommandation en pratique 2014 – 175 stratégies thérapeutiques. 5^e éd. Vidal.
- [4] Avis du 19 février 2014 de la Commission de la transparence, HAS.
- [5] Ahuja M, Dhake AS, Sharma SK, Majumdar DK. Topical ocular delivery of NSAIDs. *Aaps J* 2008 ; 10 : 229-41.
- [6] Ellis PP, Pfoff DS, Bloedow DC, Riegel M. Intraocular diclofenac and flurbiprofen concentrations in human aqueous humor following topical application. *J Ocul Pharmacol* 1994 ; 10 : 677-82.
- [7] Ke TL, Graff G, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation : II. In vitro bioactivation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation* 2000 ; 24 : 371-84.
- [8] Walters T, Raizman M, Ernest P, et al. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Refract Surg* 2007 ; 33 : 1539-45.
- [9] Kida T, Kozai S, Takahashi H, et al. Pharmacokinetics and efficacy of topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs in retinochoroidal tissues in rabbits. *Plos One* 2014 ; 9 : e96481.
- [10] Rabiah PK, Fiscella RG, Tessler HH. Intraocular penetration of periocular ketorolac and efficacy in experimental uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996 ; 37 : 613-8.
- [11] Amrite AC, Ayalasomayajula SP, Cheruvu NPS, Kompella UB. Single periocular injection of celecoxib-PLGA microparticles inhibits diabetes-induced elevations in retinal PGE₂, VEGF, and vascular leakage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006 ; 47 : 1149-60.
- [12] Ayalasomayajula SP, Kompella UB. Retinal delivery of celecoxib is several-fold higher following subconjunctival administration compared to systemic administration. *Pharm Res* 2004 ; 21 : 1797-804.
- [13] Barañano DE, Kim SJ, Edelhauser HF, et al. Efficacy and pharmacokinetics of intravitreal non-steroidal anti-inflammatory drugs for intraocular inflammation. *Br J Ophthalmol* 2009 ; 93 : 1387-90.
- [14] Kim SJ, Adams NA, Toma HS, et al. Safety of intravitreal ketorolac and diclofenac : an electroretinographic and histopathologic study. *Retina Phila Pa* 2008 ; 28 : 595-605.
- [15] Margalit E, Kugler LJ, Brumm MV, et al. The safety of intraocular ketorolac in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006 ; 47 : 2093-9.
- [16] Shen WY, Constable IJ, Chelva E, Rakoczy PE. Inhibition of diclofenac formulated in hyaluronan on angiogenesis in vitro and its intraocular tolerance in the rabbit eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000 ; 238 : 273-82.
- [17] Mishra GP, Tamboli V, Jwala J, Mitra AK. Recent patents and emerging therapeutics in the treatment of allergic conjunctivitis. *Recent Patents Inflamm Allergy Drug Discov* 2011 ; 5 : 26-36.
- [18] Stark WJ, Fagadau WR, Stewart RH, et al. Reduction of pupillary constriction during cataract surgery using suprofen. *Arch Ophthalmol* 1986 ; 104 : 364-6.
- [19] Donnenfeld ED, Perry HD, Wittmann JR, et al. Preoperative ketorolac tromethamine 0.4% in phacoemulsification outcomes : pharmacokinetic-response curve. *J Cataract Refract Surg* 2006 ; 32 : 1474-82.
- [20] Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ, et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops : a systematic review. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1915-24.
- [21] Hirneiss C, Neubauer AS, Kampik A, Schönfeld CL. Comparison of prednisolone 1%, rimexolone 1% and ketorolac tromethamine 0.5% after cataract extraction: a prospective, randomized, double-masked study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005 ; 243 : 768-73.
- [22] Laurell CG, Zetterström C. Effects of dexamethasone, diclofenac, or placebo on the inflammatory response after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2002 ; 86 : 1380-4.
- [23] Missotten L, Richard C, Trinquand C. Topical 0.1% indomethacin solution versus topical 0.1% dexamethasone solution in the prevention of inflammation after cataract surgery. *The Study Group. Ophthalmologica* 2001 ; 215 : 43-50.
- [24] Henderson BA, Kim JY, Ament CS, et al. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007 ; 33 : 1550-8.
- [25] Warren KA, Fox JE. Topical nepafenac as an alternate treatment for cystoid macular edema in steroid responsive patients. *Retina Phila Pa* 2008 ; 28 : 1427-34.
- [26] Miyake K, Ota I, Maekubo K, et al. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol* 1999 ; 117 : 34-40.
- [27] Miyake K, Nishimura K, Harino S, et al. The effect of topical diclofenac on choroidal blood flow in early postoperative pseudophakias with regard to cystoid macular edema formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 ; 48 : 5647-52.
- [28] Wolf EJ, Braunstein A, Shih C, Braunstein RE. Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac. *J Cataract Refract Surg* 2007 ; 33 : 1546-9.
- [29] Congdon NG, Schein OD, von Kuljta P, et al. Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Cataract Refract Surg* 2001 ; 27 : 622-31.
- [30] Guidera AC, Luchs JI, Udell JJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology* 2001 ; 108 : 936-44.
- [31] Centre de référence sur les agents tératoogènes. En ligne : www.lecrat.org.
- [32] Arrêté du 13 novembre 1998 portant règlement conventionnel minimal applicable aux médecins en l’absence de convention médicale.



ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR

M.-N. DELYFER

L'essentiel

- ▶ Le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) est un facteur de croissance impliqué dans de nombreuses pathologies vasculaires rétinienne.
- ▶ Dans la rétine, la principale voie de signalisation engagée dans l'angiogenèse oculaire implique 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 soit par le biais d'un oligonucléotide ou d'un anticorps qui se fixe au VEGF et le rend incapable de se lier à son récepteur (pegaptanib, bévécizumab, ranibizumab), soit par le biais d'un récepteur « leurre » qui se substitue au VEGF-R2 et se lie durablement au VEGF libre (aflibercept).
- ▶ Le ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Novartis) est constitué du fragment F_{ab} d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui présente une haute affinité pour le VEGF-A. Il ne possède pas de fragment F_c .
- ▶ Le bévécizumab (Avastin®, Genentech, Roche) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé complet de type immunoglobuline G1 qui se lie à toutes les isoformes du VEGF-A humain.
- ▶ L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante comprenant un fragment du site de liaison du VEGF-R1 et un fragment du site de liaison du VEGF-R2, fusionnés à un fragment F_c d'IgG1 humaine. Il se lie non seulement à toutes les isoformes du VEGF-A, mais également au VEGF-B et au PlGF.
- ▶ Les données disponibles dans la littérature sur l'affinité du VEGF pour les trois anti-VEGF les plus utilisés (ranibizumab, bévécizumab et aflibercept) retrouvent une affinité du VEGF pour le bévécizumab inférieure à celle pour le ranibizumab et l'aflibercept.
- ▶ Il existe une équivalence de puissance entre l'aflibercept et le ranibizumab.
- ▶ Les effets secondaires oculaires spécifiques aux anti-VEGF administrés par voie intravitréenne sont l'inflammation de chambre antérieure, la rétraction des membranes néovasculaires, l'hypertonie prolongée par altération du trabéculum, la modification de la perfusion vasculaire, une altération possible du tissu neurosensoriel (cellules ganglionnaires et des cellules de Müller).
- ▶ Les effets secondaires systémiques potentiels des anti-VEGF sont l'hypertension artérielle, les accidents thrombo-emboliques, les hémorragies, la protéinurie, la neutropénie, les infections et les perforations gastro-intestinales. Néanmoins, en pratique quotidienne, ils sont exceptionnellement observés après administration intravitréenne d'anti-VEGF.
- ▶ Le VEGF est essentiel pendant l'embryogenèse et l'utilisation des anti-VEGF, même localement à faibles doses, pose un problème chez la femme enceinte (néovaisseaux du sujet jeune, diabète) et le prématuré (rétinopathie des prématurés). Des publications semblent démontrer un réel bénéfice oculaire à les utiliser, mais aucune étude à large échelle n'a évalué leur innocuité dans ces populations.

Le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) est un facteur de croissance qui a été identifié de manière relativement récente, en 1989 [1, 2]. Son implication dans de nombreuses pathologies oculaires est maintenant bien établie avec, pour conséquences, une augmentation de la perméabilité vasculaire (dans certains œdèmes maculaires notamment) et/ou une néovascularisation qu'elle soit prérétinienne (rétinopathie diabétique, occlusions veineuses, décollement de rétine chronique, rétinopathie des prématurés) ou sous-rétinienne (DMLA, myopie, néovascularisation sur cicatrices choroïdiennes). L'utilisation des anti-VEGF en ophtalmologie s'applique donc à de nombreuses pathologies vasculaires rétinienne.

VEGF : rappels

La famille du VEGF comporte différents membres : le VEGF-A, le plus étudié, est une protéine glycosylée homo-dimérique de 36–46 kDa, très conservée à travers les espèces, qui présente une séquence amino-terminale et un domaine de liaison à l'héparine [2–4]. Il en existe six principales isoformes obtenues par épissage alternatif. Certaines de ces isoformes conservent le site de liaison à l'héparine tandis que d'autres non, ce qui modifie leurs

propriétés et leur caractère diffusible. L'isoforme VEGF₁₆₅ serait le principal médiateur de l'angiogenèse [5]. Les autres membres de la famille du VEGF chez l'homme sont les VEGF-B, C, D et E et le *placenta growth factor* (PlGF) [3, 5].

Au niveau rétinien, le VEGF peut être synthétisé par de nombreuses cellules : cellules endothéliales, péricytes, épithélium pigmentaire, cellules gliales de Müller (CGM), astrocytes et cellules ganglionnaires. Leur action est médiée via l'activation de trois récepteurs tyrosine kinase : VEGF-R1, VEGF-R2 et VEGF-R3 (fig. 6-18). Ces récepteurs sont avant tout localisés au niveau des cellules endothéliales [2]. Le VEGF-A a une affinité préférentielle pour le VEGF-R2 qui est principalement impliqué dans les phénomènes de perméabilité vasculaire et d'angiogenèse. Le VEGF-R1 est activé par le VEGF-B et le PlGF, pour lequel ils ont une très grande affinité, et dans une moindre mesure par le VEGF-A. Le VEGF-R1 jouerait un rôle dans la modulation de l'activation du VEGF-R2 [4]. Le VEGF-R3 serait activé par le VEGF-C et D, son rôle potentiel dans la rétine restant mal défini.

Dans la rétine, la principale voie de signalisation impliquée dans l'angiogenèse oculaire implique donc le VEGF-A et l'activation du récepteur VEGF-R2. L'activation du VEGF-R2 au niveau de la cellule endothéliale, induit la prolifération cellulaire (voie des MAP-kinases Erk 1 et 2), stimule la survie et la migration des cellules endothéliales (par activation de la phosphatidylinositol 3-kinase impliquée dans la lutte anti-apoptotique et le

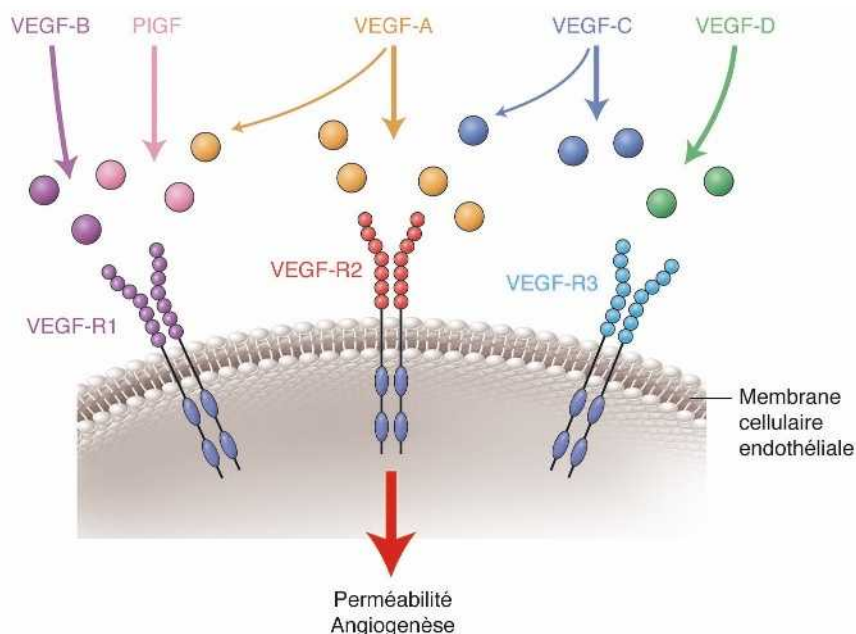


Fig. 6-18 Les récepteurs des VEGF.

L'action des différents VEGF est médiée par l'activation de trois récepteurs tyrosine kinase : VEGF-R1, VEGF-R2 et VEGF-R3. Ces récepteurs sont avant tout localisés au niveau des cellules endothéliales. Le VEGF-A a une affinité préférentielle pour le VEGF-R2 qui est principalement impliqué dans les phénomènes de perméabilité vasculaire et d'angiogenèse. Le VEGF-R1 est activé par le VEGF-B et le PlGF, pour lequel il a une très grande affinité, et dans une moindre mesure par le VEGF-A. Le VEGF-R1 jouerait un rôle dans la modulation de l'activation du VEGF-R2. Le VEGF-R3 serait activé par le VEGF-C et D, son rôle potentiel dans la rétine reste mal défini.

remodelage cellulaire) et augmente la perméabilité vasculaire par un double mécanisme associant vasodilatation (secondaire à la production d'oxyde nitrique via la NO-synthase endothéliale) et relâchement des jonctions serrées (par phosphorylation des VE-cadhérines). En conditions physiologiques, l'activation de cette voie de signalisation est essentielle pendant l'embryogenèse oculaire. À l'âge adulte, le VEGF participe à l'homéostasie vasculaire, en particulier celle de la choriocapillaire [3]. En cas d'hypoperfusion et d'ischémie, la production de VEGF est accrue, ce qui aurait pour intérêt de limiter l'apoptose neuronale [2, 3, 6]. Toutefois, les propriétés, avant tout fortement pro-angiogéniques de la molécule, sont responsables de la prolifération des cellules endothéliales et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire [2, 3]. L'inhibition de cette voie de signalisation du VEGF/VEGF-R2 est devenue un moyen thérapeutique essentiel dans la prise en charge de la plupart des affections oculaires de nature vasculaire.

Mode d'action des anti-VEGF

■ DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE BLOCAGE DE LA CASCADE PRO-ANGIOGÉNIQUE VEGF/VEGF-R2

La cascade pro-angiogénique VEGF/VEGF-R2 peut être interrompue à différents niveaux :

- en amont, la synthèse du VEGF – ou de ses récepteurs – peut être inhibée en empêchant l'expression de leur gène en utilisant des siRNA (*small interfering RNA*). Il s'agit de petits acides ribonucléiques (ARN ; *ribonucleic acid* [RNA]) qui peu-

vent se lier de manière spécifique à une séquence d'ARN messager et le cliver, le rendant inefficace. Des siRNA dirigés contre le VEGF (bévasiranib) ou ses récepteurs (AGN211745) ont été développés [7] ;

- l'action du VEGF peut également être inhibée directement au stade de la protéine VEGF en empêchant sa liaison au récepteur (c'est le mécanisme des anti-VEGF utilisés actuellement en clinique, voir ci-après) ;

- enfin, la cascade tyrosine kinase dépendante de l'angiogenèse peut également être inhibée après la liaison du VEGF à son récepteur VEGF-R2 par des modulateurs des différentes voies de signalisation impliquées dans l'angiogenèse (vatalanib, TG100801, pazopanib, AG013958, AL39324, ad-PEDF, etc.) [7].

■ MODE D'ACTION DES ANTI-VEGF DISPONIBLES EN PRATIQUE CLINIQUE

Les anti-VEGF disponibles actuellement utilisent la stratégie d'inhibition directe et empêchent donc l'activation du VEGF-R2 par le VEGF libre par deux mécanismes :

- soit par le biais d'un oligonucléotide ou d'un anticorps qui se fixe au VEGF et le rend incapable de se lier à son récepteur (pegaptanib, bévacizumab, ranibizumab) ;

- soit par le biais d'un récepteur « leurre » qui se substitue au VEGF-R2 et se lie durablement au VEGF libre (aflibercept).

Dans les deux cas, le résultat est une diminution du VEGF libre et une diminution ou une absence d'activation du VEGF-R2 au niveau de la cellule endothéliale.



Données pharmacologiques et pharmacocinétiques des différents anti-VEGF en ophtalmologie

■ STRUCTURE

PEGAPTANIB

Le pegaptanib (Macugen®, OSI-Eyetech Pharmaceuticals, Pfizer) a été le premier anti-VEGF disponible pour la prise en charge des névais-

seaux choroïdiens. Il s'agit d'un aptamère, c'est-à-dire un oligonucléotide de synthèse, qui se lie de manière spécifique à l'isoforme VEGF₁₆₅ considérée comme principalement responsable des processus néovasculaires au niveau oculaire [8]. Les aptamères sont nettement moins immunogènes et beaucoup plus stables que les anticorps. Il comprend 28 bases d'acide ribonucléique (ARN) avec deux branches de polyéthylène glycol de 20 kDa afin d'augmenter sa demi-vie dans la cavité vitréenne (limitation de sa dégradation par les endo- et exonucléases). Son poids moléculaire est de 50 kDa (tableau 6-4) [5].

RANIBIZUMAB

Le ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Novartis) a été mis en point et développé de manière spécifique pour une administration oculaire. Il est constitué du fragment F_{ab} d'un anticorps monoclonal, recombinant humanisé, qui présente une haute affinité pour le VEGF-A. Il ne possède pas de fragment F_c (fig. 6-19). L'absence

Tableau 6-4 – Caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques des différents anti-VEGF utilisés en ophtalmologie.

	Pegaptanib	Ranibizumab	Bévacizumab	Aflibercept
Structure	Aptamère	Fragment F _{ab} d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé	Anticorps monoclonal recombinant humanisé complet de type IgG1, comprenant un fragment F _c et deux fragments F _{ab}	Protéine de fusion recombinante comprenant des fragments des sites de liaison du VEGF-R1 et du VEGF-R2, fusionnés à un fragment F _c d'IgG1 humaine
Poids moléculaire (kDa)	50	48	149	115
Cible	VEGF ₁₆₅	VEGF-A	VEGF-A	VEGF-A, VEGF-B et PlGF
Spécialité d'utilisation (AMM)	Ophtalmologie	Ophtalmologie	Oncologie	Oncologie et ophtalmologie
Dose intravitréenne (volume injecté)	0,3 mg (0,9 ml)	0,5 mg (0,05 ml) (aux États-Unis deux dosages disponibles : 0,3 et 0,5 mg)	1,25 mg (0,05 ml)	2 mg (0,05 ml)
Demi-vie intravitréenne chez l'homme	Non connue	7 jours	6–10 jours	Non connue
Demi-vie systémique chez l'homme	10 jours	2 heures	21 jours	18 jours

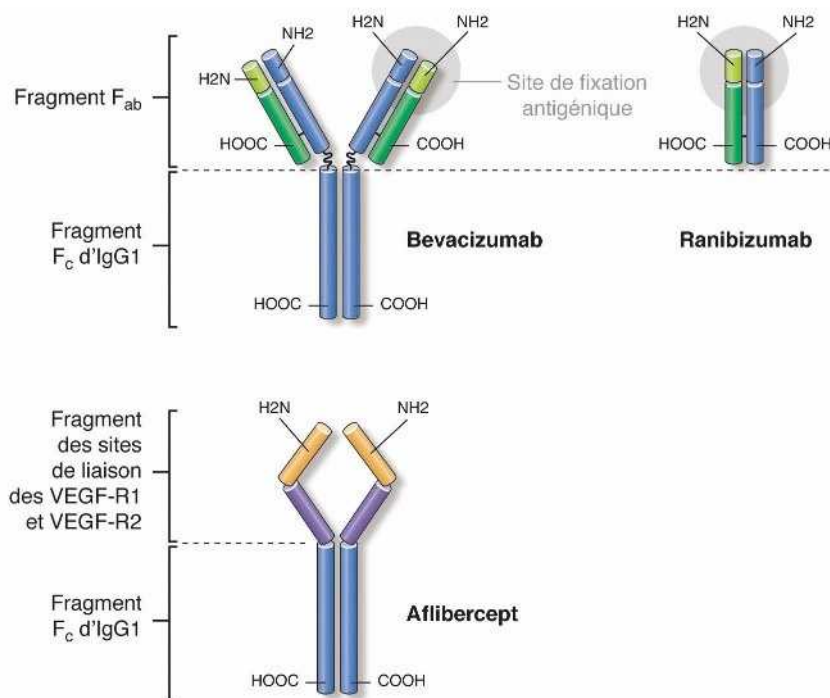


Fig. 6-19 Structure des trois principaux anti-VEGF utilisés en ophtalmologie.

Le bévacizumab est un anticorps complet de type immunoglobuline G1 comprenant un domaine constant (F_c) glycosylé et deux sites de liaison antigénique (F_{ab}). Le ranibizumab n'est composé que du fragment F_{ab}. L'aflibercept est une protéine de fusion comprenant un fragment du site de liaison du VEGF-R1 et un fragment du site de liaison du VEGF-R2, fusionnés à un fragment F_c d'IgG1 humaine.

6 Généralités sur les œdèmes maculaires

de fragment F_c a été pensée à la fois pour faciliter sa pénétration dans le tissu rétinien mais également, pour diminuer la demi-vie systémique de la molécule. Il se lie de manière non sélective à une chaîne d'acides aminés commune à toutes les isoformes de

VEGF-A les rendant inactives (fig. 6-20). Son poids moléculaire est de 48 kDa (tableau 6-4). Après administration intravitréenne, sa diffusion dans le tissu rétinien et sous-rétinien a été mesurée et est importante dans les modèles animaux [5].

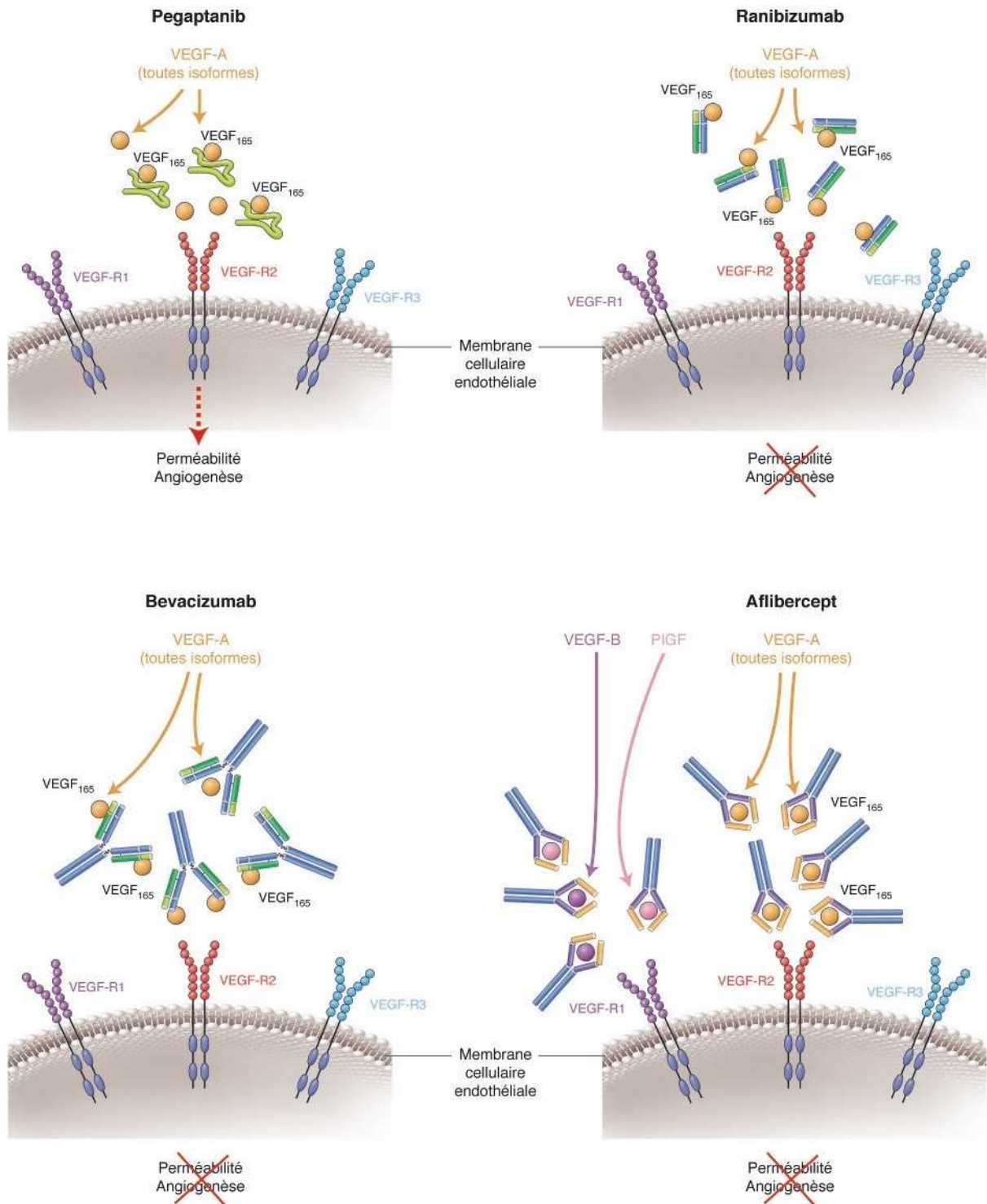


Fig. 6-20 Mode d'action des anti-VEGF disponibles en pratique clinique.

Le pegaptanib est un aptamère qui se lie de manière spécifique à l'isoforme VEGF₁₆₅. Il ne bloque pas l'action des autres isoformes du VEGF-A. Le ranibizumab se lie de manière non sélective à une chaîne d'acides aminés commune à toutes les isoformes de VEGF-A, les rendant inactives. Le bévacizumab se lie à toutes les isoformes du VEGF-A humain, il possède deux sites de liaison antigénique, chaque molécule de bévacizumab peut donc bloquer deux molécules de VEGF-A libre. L'aflibercept agit comme un leurre de récepteur et se lie non seulement à toutes les isoformes du VEGF-A, mais également au VEGF-B et au PlGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels.



BÉVACIZUMAB

Le bévacizumab (Avastin®, Genentech, Roche) a été mis au point et développé pour traiter par voie systémique l'angiogenèse associée aux tumeurs solides. C'est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type immunoglobuline G1 qui se lie à toutes les isoformes du VEGF-A humain (fig. 6-19). Contrairement au ranibizumab, il s'agit d'un anticorps monoclonal complet, comprenant un domaine constant (F_c) glycosylé et deux sites de liaison antigénique (F_{ab}). Chaque molécule de bévacizumab peut donc fixer – et bloquer – deux molécules de VEGF-A libre (fig. 6-20). Son poids moléculaire est de 149 kDa (tableau 6-4). Sa diffusion dans le tissu rétinien n'est pas établie clairement.

AFLIBERCEPT

L'aflibercept a été développé à la fois pour une utilisation par voie systémique en oncologie (Zaltrap®, Regeneron, Sanofi-Aventis) et pour la voie intra-oculaire (Eyléa®, Regeneron, Bayer). Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante de 115 kDa (tableau 6-4), comprenant un fragment du site de liaison du VEGF-R1 et un fragment du site de liaison du VEGF-R2, fusionnés à un fragment F_c d'IgG1 humaine (fig. 6-19). Il agit comme un leurre de récepteur, se lie non seulement à toutes les isoformes du VEGF-A, mais également au VEGF-B et au PlGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels (fig. 6-20) [7].

AFFINITÉ ET PUISSANCE

L'affinité d'un ligand pour son récepteur est définie par sa constante de dissociation ou K_D . Plus la valeur de K_D est faible et plus l'affinité est élevée. Néanmoins la détermination de cette constante se heurte à différentes limitations expérimentales, notamment celle de la température d'expérimentation et celle du modèle choisi. Les données disponibles dans la littérature sur l'affinité du VEGF pour les trois anti-VEGF les plus utilisés (ranibizumab, bévacizumab et aflibercept) retrouvent une affinité du VEGF pour le bévacizumab inférieure à celle pour le ranibizumab et l'aflibercept [9, 10]. En revanche, les données concernant l'affinité du VEGF pour l'aflibercept et le ranibizumab sont contradictoires. Pour Yang et al. (Genentech), selon les modèles choisis, le K_D du VEGF pour le ranibizumab varie de $< 9,2$ à 67 pM contre $1,8$ à 9263 pM pour l'aflibercept [10]. Pour Papadopoulos et al. (Regeneron), le K_D du VEGF-A₁₆₅ pour le ranibizumab est de 46 pM contre 1 pM pour l'aflibercept [9]. Les résultats de ces études démontrent l'extrême variabilité des mesures de K_D , obtenues en fonction des conditions expérimentales, toujours très éloignées des conditions physiologiques, et imposent de ce fait une grande prudence quant à leur extrapolation à la pratique clinique.

La notion de puissance pharmacologique s'appuie sur celle de l'affinité : plus l'affinité d'un ligand pour son récepteur est grande et plus sa puissance est élevée. L'analyse de la prolifération VEGF-dépendante des cellules BREC (*bovine retinal microvascular endothelial cells*) tend à confirmer une équivalence de puissance entre l'aflibercept et le ranibizumab. Les cellules BREC sont des cellules endothéliales cultivées in vitro, dont la prolifération est favorisée par la présence de VEGF. L'analyse de leur prolifération VEGF-induite peut être bloquée par la présence d'un anti-VEGF. Les résultats de plusieurs études sont concordants et retrouvent une inhibition similaire de la prolifération cellulaire par le ranibizumab et l'aflibercept, toujours supérieure à celle du bévacizumab [10].

DEMI-VIE, DURABILITÉ ET NIVEAUX DE VEGF

DEMI-VIE INTRA-OCULAIRE ET DURÉE D'INHIBITION DU VEGF LIBRE INTRA-OCULAIRE

Les demi-vies intravitréennes varient fortement entre les modèles (tableau 6-4). La demi-vie intravitréenne de pegaptanib chez le singe est de 3,9 jours, elle n'est pas connue chez l'homme [5]. Celle du ranibizumab est évaluée entre 2 et 3 jours chez le lapin, environ 3 jours chez le singe et un peu plus de 7 jours chez l'homme [5]. Celle du bévacizumab a été mesurée entre 4 et 6 jours chez le lapin, environ 3 jours chez le singe et entre 6 et 10 jours chez l'homme. Enfin, celle de l'aflibercept est évaluée entre 4 et 5 jours chez le lapin, mais n'a pas été directement mesurée chez l'homme [5].

Une analyse mathématique intégrant les paramètres pharmacologiques et pharmacocinétiques du ranibizumab et de l'aflibercept soutiendrait l'hypothèse d'une action prolongée de l'aflibercept au niveau oculaire. Dans ce modèle, la capacité d'inhibition du VEGF libre par l'aflibercept (2 mg), après une seule injection intravitréenne, reste jusqu'à 83 jours après l'injection supérieure ou équivalente à celle du ranibizumab (0,5 mg) à 30 jours [11]. Ces résultats semblent être corroborés par une étude récente qui a mesuré le taux de VEGF dans l'humeur aqueuse après injection d'aflibercept et a retrouvé une durée moyenne d'inhibition du VEGF de 71 jours [12].

DEMI-VIE SYSTÉMIQUE ET MODIFICATION DU VEGF CIRCULANT

La demi-vie systémique du pegaptanib chez l'homme est de 10 jours [5]. Celle du ranibizumab est de quelques heures (environ 2 heures) [5, 13]. Cette clairance systémique rapide, liée à l'absence de fragment F_c , est avancée comme un facteur permettant de limiter en théorie les effets secondaires extra-oculaires [13]. La demi-vie systémique du bévacizumab et de l'aflibercept est prolongée par la présence d'un fragment F_c qui prévient le catabolisme protéolytique rapide et prolonge leur demi-vie systémique (via FcRn, le récepteur néonatal pour le fragment F_c des IgG), elle a été évaluée à 18 jours pour l'aflibercept et 21 jours pour le bévacizumab (tableau 6-4) [5, 13].

Après trois injections mensuelles consécutives, aucun phénomène d'accumulation de l'anti-VEGF n'a été mis en évidence dans le sang circulant avec le ranibizumab, alors qu'avec l'aflibercept et surtout le bévacizumab un phénomène d'accumulation a été mesuré (la recommandation d'utilisation thérapeutique de l'aflibercept est une injection tous les 2 mois) [13].

Suite à l'injection intravitréenne d'anti-VEGF, les taux plasmatiques de VEGF libre ne sont que très peu modifiés par le ranibizumab et de manière transitoire, même après trois injections consécutives. En revanche, une diminution du VEGF circulant a été observée avec le bévacizumab et l'aflibercept, celle consécutive à l'administration de l'aflibercept étant plus importante, et probablement due à la plus grande affinité du VEGF pour l'aflibercept que pour le bévacizumab [13–15].

ANTI-VEGF ET PHÉNOMÈNE DE TACHYPHYLAXIE : PRINCIPES

L'administration répétée d'une molécule thérapeutique immunogène conduit à la formation d'anticorps dirigés contre cette molécule, anticorps qui peuvent diminuer la durée et/ou l'intensité de la réponse attendue au traitement. L'immunogénicité des différents anti-VEGF varie du fait de leur nature et leur mode de produc-

tion. Le pegaptanib en tant qu'aptamère synthétique est considéré comme peu immunogène, à l'inverse le bévécizumab (anticorps complet F_c et F_{ab}) et le ranibizumab ou l'aflibercept (comprenant tous deux des fractions d'anticorps, F_{ab} pour le ranibizumab et F_c pour l'aflibercept) sont théoriquement plus immunogènes. Des anticorps antibévécizumab, antiranibizumab et anti-aflibercept ont été retrouvés dans le sérum de patients traités par anti-VEGF intravitréen. Afin de conserver une activité thérapeutique en cas de phénomène de tachyphylaxie, il faut soit augmenter les doses de traitement, soit effectuer une fenêtre thérapeutique, soit changer de molécule thérapeutique (*switch* pouvant être suivi de *switch back*), soit combiner plusieurs traitements [16]. En pratique, actuellement en ophtalmologie, c'est le changement de molécule thérapeutique qui est recommandé.

■ Effets secondaires

L'extension des indications des anti-VEGF en ophtalmologie rend nécessaire la bonne connaissance de leurs effets secondaires potentiels au niveau local comme au niveau général, pour une population de patients aussi bien âgés que jeunes, bénéficiant d'injections isolées ou répétées.

■ EFFETS SECONDAIRES OCULAIRES

EFFETS SECONDAIRES LIÉS À L'INJECTION

Certains risques sont non spécifiques et sont seulement liés au geste de l'injection elle-même. Il s'agit, rapidement, de l'hémorragie sous-conjonctivale, de l'hypertonie transitoire, de la cataracte traumatique, de déhiscences rétinienne périphériques iatrogènes, de l'hémorragie intravitréenne, du décollement de rétine et de l'endophtalmie bactérienne. Le plus fréquent reste l'irritation oculaire de surface liée à l'antisepsie conjonctivale répétée à la povidone iodée.

EFFETS SECONDAIRES LIÉS AUX ANTI-VEGF

Ils sont résumés dans l'encadré 6-1.

Inflammation de chambre antérieure

Une inflammation de chambre antérieure a pu être observée chez l'animal et lors des essais cliniques après injection de ranibizumab, de bévécizumab et d'aflibercept, mais pas avec le pegaptanib [3, 17]. Le taux d'uvéites iatrogènes observées est très variable selon les études, il reste inférieur à 3 % dans les grandes séries et le plus souvent même inférieur à 1 % [3, 17].

Rétraction des membranes néovasculaires

L'action anti-angiogénique qui suit l'injection d'anti-VEGF induit une rétraction du tissu néovasculaire parfois brutale à l'origine, selon les cas, de :

- déchirures de l'épithélium pigmentaire lors de membranes néovasculaires sous-rétiniennes étendues et, en particulier, de décollement de l'épithélium pigmentaire néovascularisé ;
- décollements de rétine tractionnels dans les rétinopathies diabétiques proliférantes, avec voiles néovasculaires pré-rétiniens étendus, ou dans les rétinopathies du prématuré.

Des cas de trou maculaire ont également été rapportés [3].

Encadré 6-1

Effets secondaires oculaires spécifiques des anti-VEGF

- Uvéite antérieure.
- Élévation prolongée de la pression intra-oculaire.
- Rétraction de membranes néovasculaires :
 - déchirure de l'épithélium pigmentaire en cas de membrane néovasculaire sous-rétinienne ou décollement de l'épithélium pigmentaire néovascularisé ;
 - décollement de rétine tractionnel en cas de voiles néovasculaires pré-rétiniens ;
 - trous maculaires.
- Modification de la circulation vasculaire oculaire :
 - neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle ;
 - occlusions veineuses ;
 - occlusions artérielles ;
 - infarctus maculaire ;
 - syndrome oculaire ischémique.
- Majoration de l'atrophie choriocapillaire après injections répétées.

Élévation de la pression intra-oculaire

L'hypertonie oculaire parfois constatée immédiatement après l'injection, quel que soit l'anti-VEGF, est considérée comme non liée à la molécule elle-même mais à la procédure d'injection elle-même. De rares cas d'hypertonies prolongées ont été rapportés [3, 18]. Ces hypertonies chroniques pourraient être dues à l'altération du trabéculum consécutive à la répétition d'injections trop rapides de volumes supérieurs à ceux recommandés [18].

Modification de la circulation vasculaire oculaire après injection

L'analyse de la perfusion vasculaire après injection intravitréenne de ranibizumab ou de bévécizumab a montré une réduction du flux sanguin ciliaire et une vasoconstriction artériolaire rétinienne [3]. Sur des terrains vasculaires, il a également été décrit un certain nombre d'épisodes ischémiques après injection : neuropathie optique non artérielle, occlusions veineuses, occlusions artérielles, infarctus maculaire, apparition d'un syndrome oculaire ischémique [3]. Ceux-ci sont probablement la conséquence du blocage complet de l'action du VEGF qui exerce un rôle trophique essentiel sur la microcirculation rétinienne et la choriocapillaire.

Altération du tissu neurosensoriel

Du fait de son rôle neuroprotecteur, un blocage prolongé complet de VEGF a pu induire expérimentalement une dégénérescence des cellules ganglionnaires et des cellules de Müller chez l'animal [3]. Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés en clinique [19]. Par ailleurs, le VEGF exerce également un rôle trophique sur la choriocapillaire, un blocage prolongé pourrait de ce fait théoriquement induire une souffrance de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe. Les résultats des études CATT et IVAN tendent à confirmer cela, puisqu'une majoration de l'atrophie choriocapillaire a été démontrée en cas d'injections systématiques mensuelles d'anti-VEGF (ranibizumab ou bévécizumab) comparées à un traitement moins soutenu sur un mode pro renata, à la demande [14, 20].



■ EFFETS SECONDAIRES SYSTÉMIQUES

Contrairement au pegaptanib et au ranibizumab, employés uniquement en ophtalmologie, le bévécizumab et l'aflibercept sont utilisés par voie générale en oncologie. Leurs effets secondaires systémiques potentiels sont donc bien identifiés et résumés dans l'encadré 6-2. Il s'agit principalement d'hypertension artérielle, d'accidents thrombo-emboliques, d'hémorragies, de protéinurie, de neutropénie, d'infections et de perforations gastro-intestinales. En ophtalmologie, bien que les doses administrées dans la cavité vitréenne soient très faibles comparées au volume de distribution général, le passage systémique des anti-VEGF administrés par voie intravitréenne est constant (voir plus haut, Pharmacocinétique). Une action anti-VEGF a même été décrite sur des yeux controlatéraux à des yeux traités par anti-VEGF (DMLA, rétinopathie diabétique, œdème maculaire d'occlusion veineuse), même si cela reste très controversé [3]. La rupture de la barrière hémato-rétinienne associée à certaines pathologies vasculaires oculaires actuellement traitées par anti-VEGF, notamment la rétinopathie et la maculopathie diabétiques, est également suspectée d'augmenter le passage systémique des anti-VEGF. Néanmoins, les effets systémiques observés en pratique quotidienne après administration intravitréenne d'anti-VEGF restent rares.

Les effets indésirables cardiovasculaires sont les plus redoutés. Selon les critères d'évaluation prédéfinis de l'*Anti-Platelet Trialists' Collaboration* (APTC), les effets secondaires cardiovasculaires graves regroupent : les décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel et l'accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) non mortel.

Encadré 6-2

Effets secondaires systémiques potentiels des anti-VEGF

- Effets cardiovasculaires :
 - hypertension artérielle ;
 - accidents thrombo-emboliques : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ;
 - accidents hémorragiques systémiques (cérébral, pulmonaire, gastro-intestinal, etc.).
- Protéinurie.
- Neutropénie.
- Infections :
 - rhino-pharyngites ;
 - infection des voies urinaires ;
 - autres.
- Perforations gastro-intestinales.
- Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, etc.).
- Arthralgies.
- Céphalées.
- Décès.

PEGAPTANIB

L'étude pivotale VISION examinant l'efficacité et la tolérance du pegaptanib dans la DMLA exsudative pendant 3 ans n'a pas mis en évidence d'effets secondaires systémiques évidents APTC ou autres. Aucune variation de pression artérielle, aucun accident thrombo-embolique ni décès liés au traitement n'ont été observés [3]. Il reste à noter cependant que les antécédents thrombo-emboliques

récents étaient des critères de non-inclusion (problème cardiaque de moins de 6 mois, accident vasculaire cérébral de moins de 12 mois). Une très bonne tolérance cardiovasculaire et systémique a également été retrouvée chez les patients diabétiques [21].

RANIBIZUMAB

Les études pivotales sur le ranibizumab dans la DMLA exsudative (MARINA et ANCHOR, prolongées par l'étude SAILOR) ont retrouvé une tendance non significative à l'augmentation des effets secondaires systémiques chez les patients présentant une DMLA exsudative traitée par ranibizumab, notamment des complications hémorragiques et thrombo-emboliques (accidents vasculaires cérébraux). Une méta-analyse regroupant les données issues de ces études a cependant mis en évidence une association significative entre l'administration intra-oculaire de ranibizumab et la survenue d'accident vasculaire cérébral ($p = 0,045$) mais pas d'infarctus du myocarde [3]. Lors de l'utilisation du ranibizumab dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique [22] et au cours des occlusions veineuses [23], aucune majoration du risque cardiovasculaire n'a été observée.

Il est cependant à noter qu'un effet « âge » est associé fortement à la survenue de ces effets indésirables graves APTC : les patients de plus de 85 ans ont en effet un risque presque doublé par rapport à ceux de moins de 85 ans de faire ce type de complications, qu'ils soient traités par anti-VEGF ou non traités. Ceci incite à une surveillance particulière lors de l'indication et de l'administration du traitement chez les plus de 85 ans voire, peut-être, à éviter les injections bilatérales concomitantes dans ce cas particulier.

BÉVACIZUMAB

Les études prospectives sur la tolérance systémique du bévécizumab ont été conduites de manière comparative à l'administration de ranibizumab (études de non-infériorité). Il n'y a pas eu davantage d'APTC avec le bévécizumab qu'avec le ranibizumab [14, 20]. Une légère tendance à avoir davantage d'effets secondaires systémiques a été constatée avec le bévécizumab [14, 20]. Une revue analytique récente de l'ensemble des études comparant bévécizumab et ranibizumab n'a pas retrouvé de majoration du risque de décès avec le bévécizumab par rapport au ranibizumab, ni du risque d'effets systémiques graves, hormis pour les troubles gastro-intestinaux [24].

AFLIBERCEPT

Les études VIEW-1 et VIEW-2 sur l'efficacité et la tolérance systémique de l'aflibercept dans la DMLA ont été conduites de manière comparative à l'administration de ranibizumab (études de non-infériorité). Elles n'ont pas objectivé de différences en termes de survenue d'effets systémiques APTC ou autres [15]. Les études VIVID/VISTA conduites dans l'œdème maculaire diabétique et GALILEO/COPERNICUS dans l'occlusion de la veine centrale de la rétine n'ont pas mis en évidence de survenue d'effets systémiques significatifs par rapport aux contrôles [25].

Une étude récente du Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, le protocole T, a comparé l'efficacité et la tolérance des trois anti-VEGF utilisés actuellement dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique : le bévécizumab, le ranibizumab (à la dose de 0,3 mg non disponible en Europe) et l'aflibercept. Les résultats initiaux en termes de tolérance systémique n'ont pas retrouvé de différences significatives sur le taux de survenue d'événements indésirables graves ($p = 0,40$), d'hospitalisations ($p = 0,51$), de décès ($p = 0,72$) ou d'accidents cardiovasculaires graves ($p = 0,56$) [26].

Tableau 6-5 – Cas publiés d'administration intravitréenne d'anti-VEGF en cours de grossesse.

Anti-VEGF injecté	Nombre de cas rapportés	Nombre d'injections réalisées	Étiologie du néovaisseau	Terme	Administration en cours de grossesse	Conséquences obstétrico-fœtales	Référence
Bévacizumab	4	2,6 ± 2,3 (intervalle 1–6)	Cicatrices de POHS ou sarcoïdose	Injections répétées	Intentionnelle	Aucune	Tarantola, 2010 [28]
Ranibizumab	1	1	Idiopathique	3 ^e trimestre	Intentionnelle	Aucune	Sarhianaki, 2012 [29]
Bévacizumab	1	1	Myopie	7 SA	Intentionnelle	Aucune	Introini, 2012 [30]
Bévacizumab	4	1	Idiopathique, myopie, rétinopathie diabétique	1 ^{er} mois	Accidentelle	Aucune directement liée aux anti-VEGF	Sullivan, 2014 [27]
Bévacizumab	1	1	Bilatéraux Myopie	1 ^{er} mois	Accidentelle	Aucune	Wu, 2010 [31]
Bévacizumab	1	1	Choroïdite ponctuée interne	1 ^{er} mois	Accidentelle	Aucune	Rosen, 2009 [32]
Bévacizumab	2	1	Rétinopathie diabétique, myopie	1 ^{er} mois	Accidentelle	Avortement spontané	Pétrou, 2010 [33]

POHS : *presumed ocular histoplasmosis syndrome*.

■ POPULATIONS « CIBLES » PARTICULIÈRES

Le VEGF est essentiel pendant l'embryogenèse et l'utilisation des anti-VEGF, même localement à faibles doses, pose un problème chez la femme enceinte (néovaisseaux du sujet jeune, diabète) et le prématuré (rétinopathie des prématurés). Des publications semblent démontrer un réel bénéfice oculaire à les utiliser, mais aucune étude à large échelle n'a évalué leur innocuité dans ces populations.

ANTI-VEGF ET GROSSESSE

L'administration d'anti-VEGF au niveau oculaire est associée au passage systémique de la molécule qui va transitoirement, de manière plus ou moins prolongée, diminuer le taux de VEGF libre dans le flux sanguin. Les conséquences sur le placenta et l'embryon sont difficilement évaluables. À ce jour, des cas isolés et deux séries de quatre patientes ont été publiés (tableau 6-5) [27–33]. Dans une première série, il s'agissait d'administrations uniques précoces alors que les grossesses n'étaient pas encore identifiées, sans conséquence évidente imputable aux anti-VEGF sur le déroulement des grossesses et les nouveau-nés [27]. Dans la seconde série, une administration volontaire et répétée de bévacizumab intravitréen a été réalisée au cours de quatre grossesses chez des patientes présentant des néovaisseaux sur cicatrices de pseudo-histoplasiose ou sarcoïdose. Une moyenne de 2,6 ± 2,3 injections (intervalle 1–6) a été réalisée avec un recul de 14 ± 2,9 mois [28], là encore sans conséquence évidente constatée. Néanmoins, même si l'ensemble des données disponibles est rassurant, en l'absence de série de cas suffisante, aucune conclusion sur la tolérance des anti-VEGF pendant la grossesse ne peut être établie et l'indication des anti-VEGF en cours de grossesse ne pourra être retenue qu'après avoir discuté des risques et des bénéfices avec l'équipe obstétrico-pédiatrique et la patiente.

ANTI-VEGF CHEZ LE PRÉMATURÉ

Différentes publications rapportent l'intérêt thérapeutique des anti-VEGF (bévacizumab surtout, mais aussi pegaptanib, ranibizumab et aflibercept) dans la prise en charge de la rétinopathie des prématurés [34]. Aucun effet secondaire imputable aux anti-VEGF n'a été rapporté à ce jour. Mais les études disponibles manquent de

puissance statistique et de recul sur le long terme pour évaluer la réelle tolérance systémique des anti-VEGF administrés par voie intravitréenne, imposant une grande prudence. Les organes qui pourraient être particulièrement vulnérables aux anti-VEGF sont ceux dont le développement est tardif, notamment le système nerveux central et le rein [34].

I Conclusion

Les anti-VEGF constituent une famille thérapeutique largement utilisée pour traiter les pathologies vasculaires rétinienues. Leur efficacité et leur bonne tolérance en font le traitement de référence dans de nombreuses pathologies. Les développements thérapeutiques à venir chercheront à améliorer leur efficacité thérapeutique (association synergique avec d'autres classes thérapeutiques tels les *anti-platelet-derived growth factors*, etc.), à augmenter l'intervalle entre deux injections (augmentation de la demi-vie oculaire, système de relargage prolongé, etc.) et à faciliter leur administration (collyres, etc.).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 161 : 851-8.
- [2] Miller JW, Adams AP, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev* 1997 ; 13 : 37-50.
- [3] Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011 ; 56 : 95-113.
- [4] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003 ; 9 : 669-76.
- [5] Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014 ; 7 : 167-80.
- [6] Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007 ; 171 : 53-67.
- [7] Chappelov AV, Kaiser PK. Neovascular age-related macular degeneration : potential therapies. *Drugs* 2008 ; 68 : 1029-36.
- [8] Apte RS, Modi M, Masonson H, et al. ; Macugen AMD Study Group. Pegaptanib 1-year systemic safety results from a safety-pharmacokinetic trial in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 1702-12.
- [9] Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012 ; 15 : 171-85.



- [10] Yang J, Wang X, Fuh G, et al. Comparison of binding characteristics and in vitro activities of three inhibitors of vascular endothelial growth factor A. *Mol Pharm* 2014 ; 11 : 3421-30.
- [11] Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol*. 2008 ; 92 : 667-8.
- [12] Fauser S, Schwabecker V, Mueher PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 158 : 532-6.
- [13] Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014 ; 98 : 1636-41.
- [14] Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. ; IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation : 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013 ; 382 : 1258-67.
- [15] Lanzetta P, Mitchell P, Wolf S, Veritti D. Different anti-vascular endothelial growth factor treatments and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration : a literature review. *Br J Ophthalmol* 2013 ; 97 : 1497-507.
- [16] Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy : tachyphylaxis or tolerance ? *Br J Ophthalmol* 2012 ; 96 : 1-2.
- [17] Hahn P, Kim JE, Stinnett S, et al. ; American Society of Retina Specialists Therapeutic Surveillance Committee. Aflibercept-related sterile inflammation. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 1100-1.
- [18] Yannuzzi NA, Patel SN, Bhavsar KV, et al. Predictors of sustained intraocular pressure elevation in eyes receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 158 : 319-27.
- [19] Shin HJ, Shin KC, Chung H, Kim HC. Change of retinal nerve fiber layer thickness in various retinal diseases treated with multiple intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 2403-11.
- [20] CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1897-908.
- [21] Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 10 : CD007419.
- [22] Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. ; RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema : the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014 ; 121 : 1045-53.
- [23] Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. ; RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab : the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 209-19.
- [24] Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 9 : CD011230.
- [25] Ogura Y, Roeder J, Korobelnik JF, et al. ; GALILEO Study Group. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion : 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 158 : 1032-8.
- [26] The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1193-203.
- [27] Sullivan L, Kelly SP, Glenn A, et al. Intravitreal bevacizumab injection in unrecognised early pregnancy. *Eye (Lond)* 2014 ; 28 : 492-4.
- [28] Tarantola RM, Folk JC, Boldt HC, Mahajan VB. Intravitreal bevacizumab during pregnancy. *Retina* 2010 ; 30 : 1405-11.
- [29] Sarhianaki A, Katsimpris A, Petropoulos IK, et al. Intravitreal administration of ranibizumab for idiopathic choroidal neovascularization in a pregnant woman. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012 ; 229 : 451-3.
- [30] Introini U, Casalino G, Cardani A, et al. Intravitreal bevacizumab for a subfoveal myopic choroidal neovascularization in the first trimester of pregnancy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012 ; 28 : 553-5.
- [31] Wu Z, Huang J, Sada S. Inadvertent use of bevacizumab to treat choroidal neovascularisation during pregnancy : a case report. *Ann Acad Med Singapore* 2010 ; 39 : 143-5.
- [32] Rosen E, Rubowitz A, Ferencz JR. Exposure to verteporfin and bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy during pregnancy. *Eye (Lond)* 2009 ; 23 : 1479.
- [33] Petrou P, Georgalas I, Giavaras G, et al. Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol* 2010 ; 88 : e136.
- [34] Mintz-Hittner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors. *Early Hum Dev* 2012 ; 88 : 937-41.

INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE (COLLYRE, ORAUX)

I. AUO

L'essentiel

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) agiraient principalement par leur action ciblée sur les anhydrases carboniques (AC) membranaires de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR).
- Les IAC sont le traitement de référence de l'œdème maculaire des rétinopathies pigmentaires et apparentées.
- Ils sont employés principalement per os, sous la forme d'acétazolamide (Diamox®) à la dose journalière de 500 mg ; une certaine efficacité a aussi été démontrée en application topique (dorzolamide 2 %, brinzolamide) à raison d'une instillation, trois fois par jour.
- Ils peuvent être également proposés pour traiter d'autres kystes maculaires héréditaires comme le rétinosischisis lié à l'X, le syndrome d'augmentation des cônes bleus ou pour traiter les télangiectasies maculaires et le syndrome d'Irvine-Gass. En revanche, ils ne sont pas efficaces pour traiter les œdèmes maculaires d'origine vasculaire.

Les anhydrases carboniques (AC) sont des métallo-enzymes ubiquitaires impliqués dans différentes fonctions cellulaires, essentiellement l'homéostasie ionique, le maintien du pH, le transport de CO₂ et de bicarbonate (voir pour revue [1]). Ces diverses actions physiologiques découlent de l'effet catalyseur des AC sur une simple réaction chimique : la transformation de CO₂ en acide carbonique et proton (CO₂ + H₂O ↔ HCO₃⁻ + H⁺), dépendante d'un ion Zn²⁺ au niveau du site actif de l'enzyme. La plupart des inhibiteurs des AC exercent leur action par liaison à Zn²⁺ [1]. Dans la rétine normale, les AC seraient présentes essentiellement dans les cellules endothéliales, les cellules de Müller et dans les cônes L et M sous leur forme intracellulaire (iso-enzyme II) [2-4] alors que l'épithélium pigmenté

rétinien (EPR) exprimerait plutôt la forme transmembranaire (isoforme IV) avec une localisation préférentiellement apicale [5].

En ophtalmologie, outre leur emploi pour leurs effets hypotonisants [6], les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) de la classe des sulfamides sont largement employés dans le traitement de l'œdème maculaire de la rétinopathie pigmentaire, présent dans près de 49 % des cas [7], pour lequel ils restent le traitement de référence. Ils ont été également utilisés plus récemment dans les modifications kystiques de certaines dystrophies rétinienues telles que le rétinosischisis lié à l'X [8] ou le syndrome d'augmentation des cônes bleus/syndrome de Goldman-Favre [9]. Ils ont aussi montré une certaine efficacité dans nombre de causes d'œdème maculaire incluant

le syndrome d'Irvine-Gass [10, 11], les uvéites chroniques [11, 12], les télangiectasies maculaires [11], pour certains la rétinopathie diabétique [13] ou d'autres causes de maculopathie kystique. Employés initialement per os, essentiellement sous la forme d'acétazolamide (Diamox®) en général à la dose journalière de 500 mg, et plus rarement de méthazolamide à 100 mg/jour, une certaine efficacité a maintenant aussi été démontrée en application topique (dorzolamide 2 %, brinzolamide) à raison d'une instillation trois fois par jour.

Mécanismes d'action supposés

Les mécanismes d'action des IAC sur l'œdème maculaire restent mal connus. Ils agiraient principalement par leur action ciblée sur les AC membranaires de l'EPR [5], induisant une acidification de l'espace sous-rétinien, une diminution du potentiel transépithélial et un accroissement de l'adhésion rétinienne avec une augmentation du transport liquidien actif vers la choroïde (voir pour revue [14]). Certains auteurs ont suggéré que l'œdème maculaire s'accompagnait d'une altération de la répartition de l'AC IV à la membrane de l'EPR avec une plus grande densité en basolatéral qu'en apical. Comme les IAC ont un accès prédominant à la portion basolatérale de l'EPR, leur pouvoir inhibiteur permettrait de restaurer le déséquilibre de l'activité enzymatique. Ceci permettrait d'améliorer la polarité de l'EPR et favoriserait les échanges liquidiens de la rétine vers la choroïde [11, 15, 16]. D'autres études ont montré une diminution de la fuite de fluorescéine par les capillaires périfovéolaires après traitement par IAC, avec une amélioration de la circulation rétinienne et de l'oxygénation suggérant également une action directe sur les capillaires rétiens [17–19].

Efficacité (données de la littérature)

Cox et al. ont été parmi les premiers à étudier les effets des IAC de la classe des sulfamides dans différentes étiologies d'œdème maculaire cystoïde (OMC) et à démontrer leur effet sur l'amélioration de l'acuité visuelle et la réduction de l'œdème en biomicroscopie et en angiographie à la fluorescéine, dans plus de 50 % des cas de dystrophies de type bâtonnet-cône ou rétinopathies pigmentaires (RP), et d'uvéites chroniques. Cet effet n'était en revanche pas retrouvé dans les œdèmes associés à des altérations vasculaires rétiennes comme les œdèmes secondaires aux occlusions veineuses [11]. Leurs travaux ont conclu à l'intérêt des IAC en cas de dysfonction de l'EPR mais pas dans le cadre des pathologies vasculaires primitives. De plus, la même équipe a montré, dans un cas de RP, que l'action sur l'œdème maculaire s'accompagnait d'une amélioration de l'acuité visuelle mais également, lors d'un traitement prolongé, d'une augmentation de la sensibilité rétinienne extrafovéolaire scotopique et photopique [20].

Les travaux suivants (revisés par Salvatore et al. en 2013 [21]), notamment ceux de l'équipe de G. Fishman, ont confirmé l'intérêt des IAC dans les modifications kystiques des dystrophies type RP et apparentées, dont ils constituent la première indication parmi les différentes causes d'OMC (fig. 6-21) [17]. En effet, en 1989 dans une étude randomisée en double insu et croisée contre placebo, Fishman et al. ont retrouvé une amélioration de l'acuité visuelle d'une ligne ou plus, dans au moins un œil, chez dix patients sur douze atteints de RP compliquée

d'OMC après 2 semaines de traitement par 500 mg/jour d'acétazolamide ; au moins cinq d'entre eux présentaient une diminution de l'œdème en angiographie [17]. Dans la même étude, la dose de 500 mg/jour était plus efficace que 250 mg/jour ou bien qu'une administration un jour sur deux. Une amélioration de l'acuité visuelle et de la sensibilité maculaire photopique a ensuite été mise en évidence après traitement prolongé par acétazolamide [22]. Cependant, un effet d'échappement partiel (récidive de l'œdème sans modification majeure de l'acuité visuelle) a été retrouvé après 6 à 12 semaines de traitement par méthazolamide chez trois patients [23]. Le même effet d'échappement a été rapporté après 8 à 12 semaines de traitement par acétazolamide pour trois patients six [24]. L'arrêt du traitement pendant 1 à 6 mois, puis sa réintroduction, pourrait réinitialiser son efficacité [25]. Stanga et al. ont été parmi les premiers à rapporter l'effet significatif d'un mois de traitement par acétazolamide sur le profil retrouvé en tomographie à cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]), marqueur plus pertinent que l'angiographie dans la RP dans laquelle certains œdèmes n'ont pas de traduction angiographique [26]. Cet effet anatomique a été confirmé par d'autres études [21, 24, 27]. L'utilisation d'IAC en topique a été suggérée par l'équipe de G. Fishman [28–30] ; les auteurs recommandaient une instillation de trois gouttes par jour de dorzolamide 2 % (inhibiteur plutôt spécifique de l'AC II) pendant 4 à 8 semaines, avant de définir une absence d'efficacité. D'après la plus grande série rapportée, le traitement topique par dorzolamide diminuait l'épaisseur de l'œdème dans 67 % des cas [31]. Le traitement topique permettrait également d'améliorer la sensibilité rétinienne [32]. Quelques études ont comparé le traitement per os avec le traitement topique avec des résultats variables : Grover et al., dans une étude prospective croisée, en double insu, ont mis en évidence une efficacité supérieure de l'acétazolamide par rapport au traitement topique par dorzolamide (100 % d'efficacité contre 40 % respectivement) [28], alors que Liew et al., dans une étude rétrospective non randomisée avec un nombre plus important de patients, retrouvent l'inverse (40 % de cas répondeurs pour le traitement topique versus 28 % pour le traitement per os) [33]. Cette dernière étude dégage également certains facteurs pronostiques : ainsi une hérédité autosomique récessive (versus dominante) ou une épaisseur maculaire avant traitement plus élevée seraient des facteurs de meilleure réponse au traitement topique [33]. En pratique, les différentes études sur les IAC utilisent une méthodologie différente, tant sur la sélection des patients que sur les critères d'analyse d'efficacité du traitement, et sont donc difficilement comparables entre elles. Par ailleurs, la variabilité des résultats qu'elles rapportent pourrait refléter l'hétérogénéité des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'OMC des RP (voir chapitre 14.4). Les IAC restent cependant le traitement de première intention de l'OMC dans les RP à côté des corticoïdes par voie sous-ténonienne ou intravitréenne. L'efficacité anatomique de ces derniers semble être limitée dans le temps avec un effet sur l'acuité visuelle qui reste à démontrer. De même, les anti-VEGF n'ont pas prouvé leur effet que ce soit sur le plan anatomique ou fonctionnel (voir revue [21]).

L'effet des IAC a également été étudié dans d'autres causes de kystes maculaires héréditaires comme le rétinosischisis lié à l'X (fig. 6-22) [8, 34–37], le syndrome d'augmentation des cônes bleus (fig. 6-23) [9, 38] ou les bestrophinopathies récessives [39] avec des résultats plus contrastés que dans les RP. Si l'absence d'études sur de grandes séries avec des résultats à long terme peut expliquer cette différence, il est possible que les mécanismes physiopathologiques soient distincts. En attendant ce type d'études,

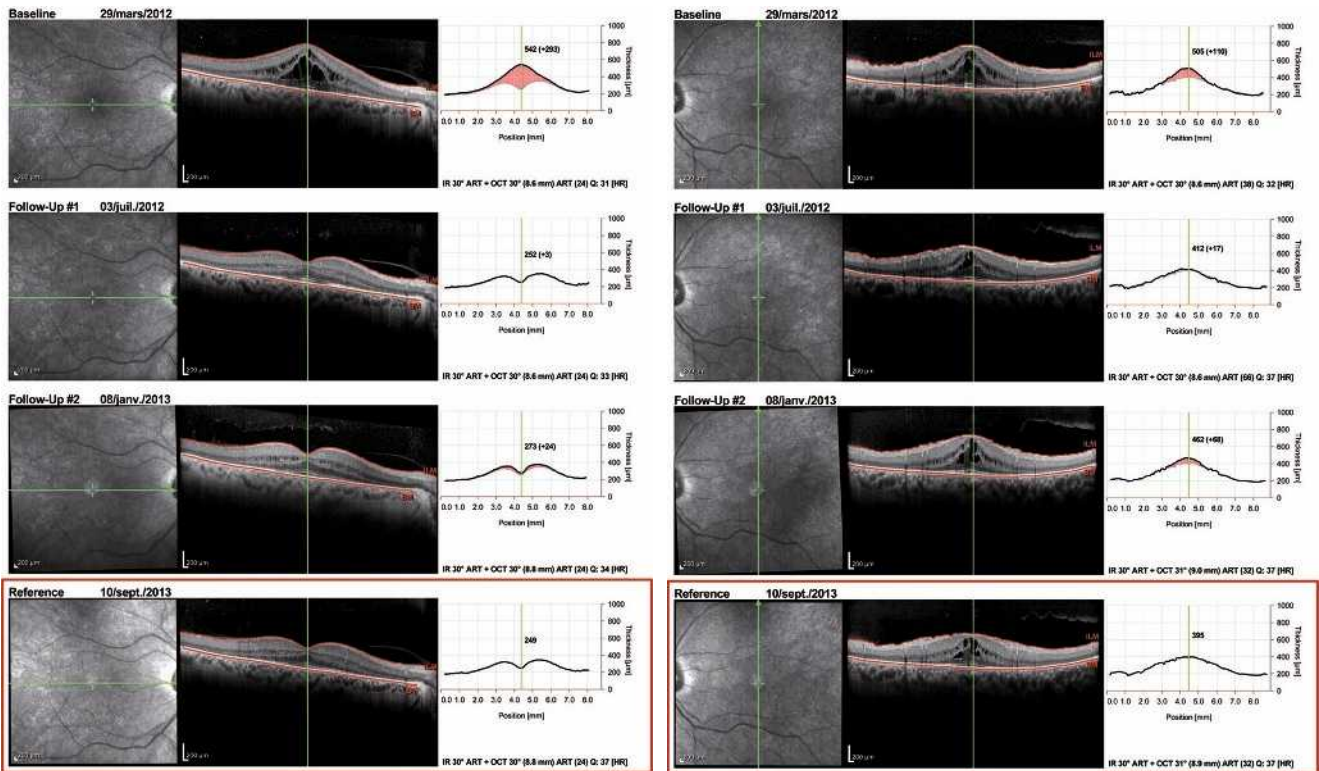


Fig. 6-21 Homme de 62 ans atteint d'une forme sporadique de dystrophie rétinienne de type bâtonnet-cône avec œdème maculaire bilatéral.

a | b

Après 6 mois de traitement par 250 mg/jour d'acétazolamide, les kystes maculaires ont disparu à droite (a), avec un effet stable au cours du temps avec amélioration objective et subjective de l'acuité visuelle (de 20/32 avant traitement à 20/20 après traitement). (b) En revanche, à gauche, on observe la persistance de kystes maculaires malgré l'augmentation de la posologie à 500 mg/jour d'acétazolamide avec une acuité visuelle stable à 20/32.

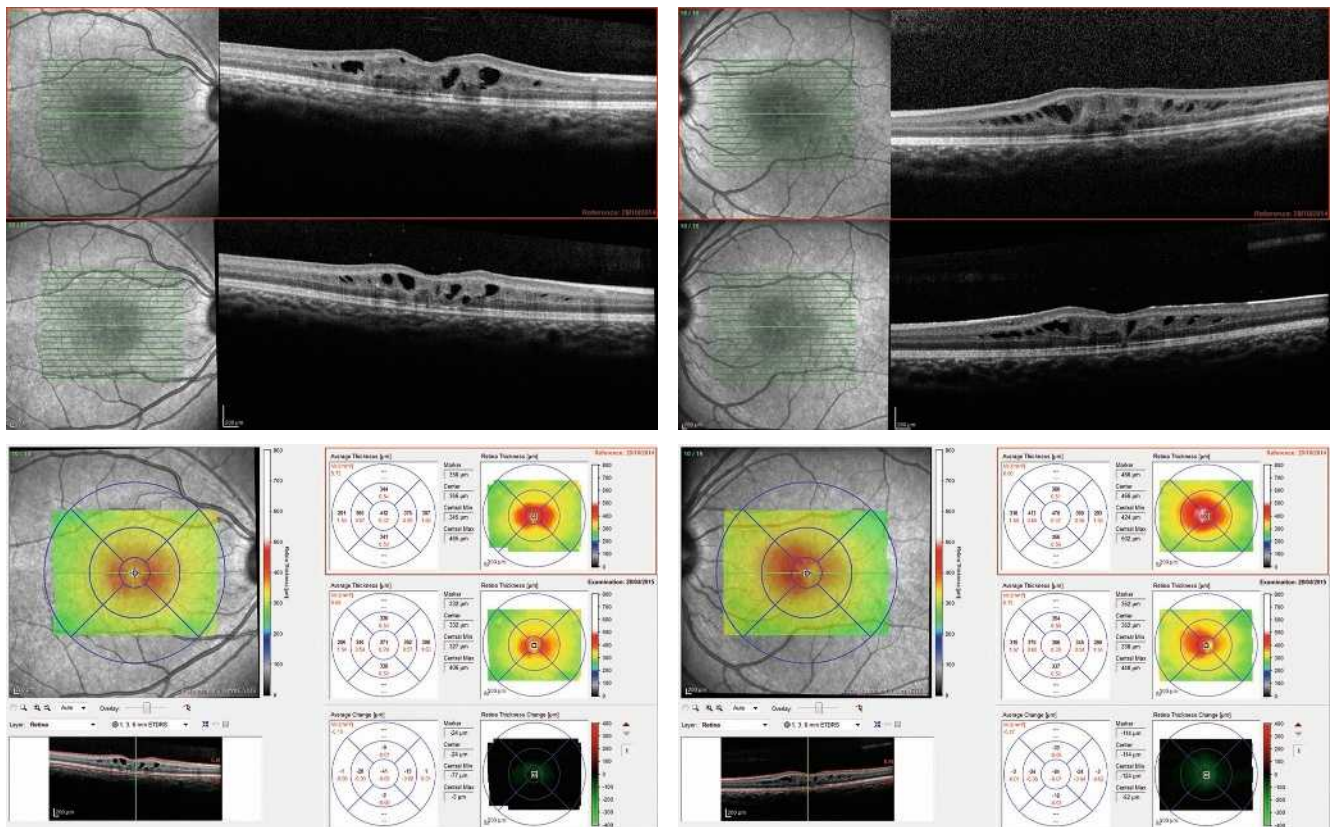


Fig. 6-22 Garçon de 7 ans atteint de rétinoschisis lié à l'X.

a | b

Le traitement par dorzolamide collyre (trois instillations par jour dans les deux yeux) permet une discrète réduction des kystes avec une acuité visuelle inchangée.

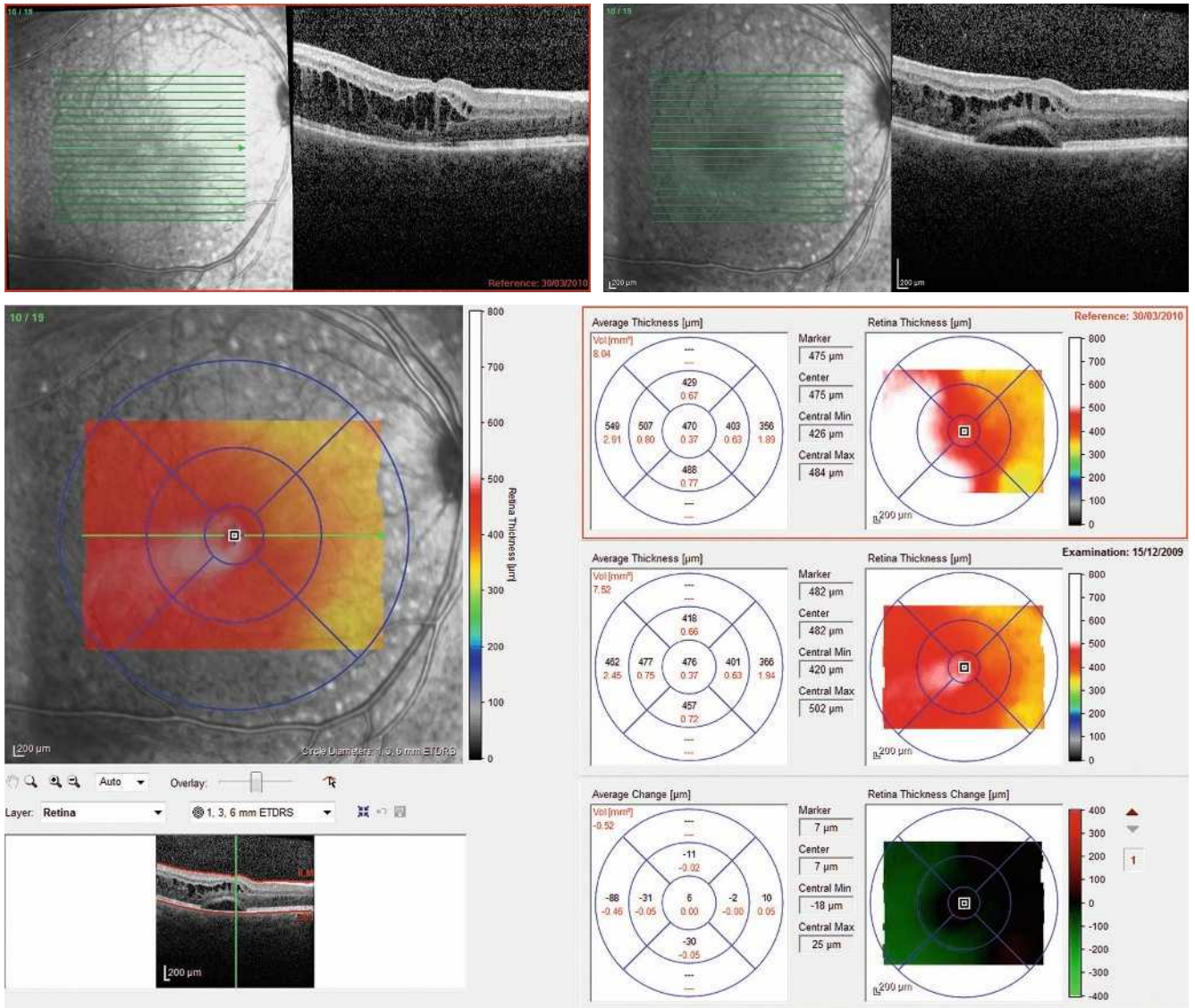


Fig. 6-23 Œil droit d'un garçon de 12 ans atteint de syndrome d'augmentation des cônes bleus traités par dorzolamide collyre (trois instillations par jour), sans disparition des modifications kystiques et une acuité visuelle inchangée.

il semble légitime de tenter un traitement topique (exemple trois instillations/jour de dorzolamide) pendant 4 à 8 semaines dans ces indications avec évaluation de l'acuité visuelle et OCT à l'issue de cette période.

L'effet thérapeutique des IAC a également été étudié sur d'autres causes d'OMC. Une étude récente sur les télangiectasies maculaires de type 2 portant sur huit patients a montré une diminution des kystes et de l'épaisseur maculaire après traitement par acétazolamide sans toutefois noter d'amélioration de l'acuité visuelle [40]. Les effets bénéfiques fonctionnel et anatomique des IAC ont aussi été rapportés dans l'OMC associé aux uvéites où ils pourraient jouer un rôle d'adjuvant au traitement par corticoïdes [11, 12, 41–43]. De même, leur intérêt thérapeutique a été rapporté dans le syndrome d'Irvine-Gass [10, 11] ou dans l'OMC survenant après cerclage [44]. Enfin, une étude pilote a suggéré également une action bénéfique de l'acétazolamide dans l'œdème maculaire de la rétinopathie diabétique non proliférante [13]. Toutefois, aucune étude randomisée n'a évalué l'effet des IAC, per os ou en topique, sur l'œdème maculaire diabétique. Leur prescription per os chez le diabétique devra donc être prudente en raison d'effets secondaires potentiels de ces molécules sur le métabolisme glucidique.

Effets secondaires et contre-indications

Les effets secondaires des IAC sont essentiellement l'apanage des traitements oraux et résultent principalement de l'inhibition des AC au niveau systémique. Ils incluent paresthésies, faiblesse musculaire, asthénie, perte d'appétit, troubles digestifs, hypokaliémie, acidose métabolique, hypo- ou hyperglycémie, hyperuricémie avec risque de lithiase rénale [45]. Ces effets secondaires sont minimisés avec les traitements topiques qui occasionnent essentiellement une irritation locale ou peuvent entraîner un flou visuel. Ces médicaments sont par ailleurs déconseillés pendant la grossesse et l'allaitement, même si aucun effet tératogène n'a été mis en évidence. Par ailleurs, comme tous les sulfamides, les IAC de cette classe peuvent exceptionnellement déclencher une anaphylaxie avec des tableaux sévères de syndrome de Stevens-Johnson [46] : une hypersensibilité aux sulfamides devra donc systématiquement être recherchée à l'interrogatoire de même qu'une information adéquate fournie aux patients en cas d'éruption cutanée.



Au total, le traitement par IAC est le traitement de référence pour l'OMC des rétinopathies pigmentaires et apparentés ; il est possible d'utiliser ce traitement par voie topique pour limiter les effets secondaires systémiques de l'administration per os. Toutefois, des essais randomisés comparant l'efficacité de ces deux voies d'administration sont nécessaires. Les IAC pourraient avoir un intérêt pour les autres causes d'OMC impliquant une dysfonction de l'EPR mais les études à long terme manquent pour documenter leur effet sur la préservation de la fonction maculaire. Enfin, aucune étude n'a démontré leur effet en cas d'atteinte vasculaire primitive comme l'œdème maculaire des occlusions veineuses.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Supuran CT. Carbonic anhydrases : novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008 ; 7 : 168-81.
- [2] Lutjen-Drecoll E, Lonnerholm G, Eichhorn M. Carbonic anhydrase distribution in the human and monkey eye by light and electron microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983 ; 220 : 285-91.
- [3] Wistrand PJ, Schenholm M, Lonnerholm G. Carbonic anhydrase isoenzymes CA I and CA II in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986 ; 27 : 419-28.
- [4] Musser GL, Rosen S. Localization of carbonic anhydrase activity in the vertebrate retina. *Exp Eye Res* 1973 ; 15 : 105-19.
- [5] Wolfensberger TJ, Mahieu I, Jarvis-Evans J, et al. Membrane-bound carbonic anhydrase in human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994 ; 35 : 3401-7.
- [6] Becker B. Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, diamox ; a preliminary report. *Am J Ophthalmol* 1954 ; 37 : 13-5.
- [7] Adackapara CA, Sunness JS, Dibernardo CW, et al. Prevalence of cystoid macular edema and stability in oct retinal thickness in eyes with retinitis pigmentosa during a 48-week lutein trial. *Retina* 2008 ; 28 : 103-10.
- [8] Apushkin MA, Fishman GA. Use of dorzolamide for patients with X-linked retinoschisis. *Retina* 2006 ; 26 : 741-5.
- [9] Iannaccone A, Fung KH, Eyestone ME, Stone EM. Treatment of adult-onset acute macular retinoschisis in enhanced s-cone syndrome with oral acetazolamide. *Am J Ophthalmol* 2009 ; 147 : 307-12.e2.
- [10] Minnella AM, Savastano MC, Zinzanella G, et al. Spectral-domain optical coherence tomography in Irvine-Gass syndrome. *Retina* 2012 ; 32 : 581-7.
- [11] Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988 ; 106 : 1190-5.
- [12] Farber MD, Lam S, Tessler HH, et al. Reduction of macular oedema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis : a randomised prospective crossover study. *Br J Ophthalmol* 1994 ; 78 : 4-7.
- [13] Giusti C, Forte R, Vingolo EM, Gargiulo P. Is acetazolamide effective in the treatment of diabetic macular edema ? A pilot study. *Int Ophthalmol* 2001 ; 24 : 79-88.
- [14] Wolfensberger TJ. The role of carbonic anhydrase inhibitors in the management of macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999 ; 97 : 387-97.
- [15] Wolfensberger TJ, Dmitriev AV, Govardovskii VI. Inhibition of membrane-bound carbonic anhydrase decreases subretinal pH and volume. *Doc Ophthalmol* 1999 ; 97 : 261-71.
- [16] Moldow B, Sander B, Larsen M, et al. The effect of acetazolamide on passive and active transport of fluorescein across the blood-retina barrier in retinitis pigmentosa complicated by macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998 ; 236 : 881-9.
- [17] Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, et al. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1989 ; 107 : 1445-52.
- [18] Pedersen DB, Koch Jensen P, la Cour M, et al. Carbonic anhydrase inhibition increases retinal oxygen tension and dilates retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005 ; 243 : 163-8.
- [19] Reber F, Gersch U, Funk RW. Blockers of carbonic anhydrase can cause increase of retinal capillary diameter, decrease of extracellular and increase of intracellular pH in rat retinal organ culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003 ; 241 : 140-8.
- [20] Chen JC, Fitzke FW, Bird AC. Long-term effect of acetazolamide in a patient with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990 ; 31 : 1914-8.
- [21] Salvatore S, Fishman GA, Genead MA. Treatment of cystic macular lesions in hereditary retinal dystrophies. *Surv Ophthalmol* 2013 ; 58 : 560-84.
- [22] Orzalesi N, Pierrotet C, Porta A, Aschero M. Long-term treatment of retinitis pigmentosa with acetazolamide. A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993 ; 231 : 254-6.
- [23] Fishman GA, Glenn AM, Gilbert LD. Rebound of macular edema with continued use of methazolamide in patients with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993 ; 111 : 1640-6.
- [24] Apushkin MA, Fishman GA, Grover S, Janowicz MJ. Rebound of cystoid macular edema with continued use of acetazolamide in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 2007 ; 27 : 1112-8.
- [25] Thobani A, Fishman GA. The use of carbonic anhydrase inhibitors in the retreatment of cystic macular lesions in retinitis pigmentosa and X-linked retinoschisis. *Retina* 2011 ; 31 : 312-5.
- [26] Stanga PE, Downes SM, Ahuja RM, et al. Comparison of optical coherence tomography and fluorescein angiography in assessing macular edema in retinal dystrophies : preliminary results. *Int Ophthalmol* 2001 ; 23 : 321-5.
- [27] Apushkin MA, Fishman GA, Janowicz MJ. Monitoring cystoid macular edema by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 1899-904.
- [28] Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, Adelman AE. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 1997 ; 17 : 222-31.
- [29] Grover S, Apushkin MA, Fishman GA. Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 141 : 850-8.
- [30] Fishman GA, Apushkin MA. Continued use of dorzolamide for the treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2007 ; 91 : 743-5.
- [31] Genead MA, Fishman GA. Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with retinitis pigmentosa and usher syndrome. *Arch Ophthalmol* 2010 ; 128 : 1146-50.
- [32] Ikeda Y, Hisatomi T, Yoshida N, et al. The clinical efficacy of a topical dorzolamide in the management of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012 ; 250 : 809-14.
- [33] Liew G, Moore AT, Webster AR, Michaelides M. Efficacy and prognostic factors of response to carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 56 : 1531-6.
- [34] Ghajarnia M, Gorin MB. Acetazolamide in the treatment of X-linked retinoschisis maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007 ; 125 : 571-3.
- [35] Walia S, Fishman GA, Molday RS, et al. Relation of response to treatment with dorzolamide in X-linked retinoschisis to the mechanism of functional loss in retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 2009 ; 147 : 111-5.e1.
- [36] Genead MA, Fishman GA, Walia S. Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 2010 ; 128 : 190-7.
- [37] Gurbaxani A, Wei M, Succar T, et al. Acetazolamide in retinoschisis : a prospective study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 802-3.e3.
- [38] Genead MA, Fishman GA, McAnany JJ. Efficacy of topical dorzolamide for treatment of cystic macular lesions in a patient with enhanced S-cone syndrome. *Doc Ophthalmol* 2010 ; 121 : 231-40.
- [39] Fung AT, Yzer S, Goldberg N, et al. New best1 mutations in autosomal recessive bestrophinopathy. *Retina* 2015 ; 35 : 773-82.
- [40] Chen JJ, Sohn EH, Folk JC, et al. Decreased macular thickness in nonproliferative macular telangiectasia type 2 with oral carbonic anhydrase inhibitors. *Retina* 2014 ; 34 : 1400-6.
- [41] Zierhut M, Thiel HJ, Schlote T. Treatment of uveitic macular edema with acetazolamide. *Doc Ophthalmol* 1999 ; 97 : 409-13.
- [42] Ossewaarde-van Norel J, Berg EM, Sijssens KM, Rothova A. Subfoveal serous retinal detachment in patients with uveitic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2011 ; 129 : 158-62.
- [43] Steinmetz RL, Fitzke FW, Bird AC. Treatment of cystoid macular edema with acetazolamide in a patient with seropigmented choroidopathy. *Retina* 1991 ; 11 : 412-5.
- [44] Weene LE. Cystoid macular edema after scleral buckling responsive to acetazolamide. *Ann Ophthalmol* 1992 ; 24 : 423-4.
- [45] Kass MA, Kolker AE, Gordon M, et al. Acetazolamide and urolithiasis. *Ophthalmology* 1981 ; 88 : 261-5.
- [46] Her Y, Kil MS, Park JH, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by acetazolamide. *J Dermatol* 2011 ; 38 : 272-5.

4 – AUTRES TRAITEMENTS : IMMUNOSUPPRESSEURS, BIOTHÉRAPIES, INTERFÉRON α

C. COURET, B. BODAGHI

L'essentiel

- La prise en charge de l'œdème maculaire uvéitique n'est pas consensuelle.
- Immunosuppresseurs, biothérapies et interféron α sont indiqués lorsque les traitements classiques anti-inflammatoires stéroïdiens ne suffisent plus.
- L'effet des immunosuppresseurs sur l'œdème maculaire uvéitique est retardé, parfois de 6 mois. Il doit être poursuivi suffisamment longtemps (au moins 8 à 12 semaines) avant d'être considéré comme inefficace.
- Les *anti-tumor necrosis factors* (anti-TNF- α) ont démontré une efficacité rapide et durable dans la maladie de Behçet sévère et/ou réfractaire, et leur utilisation a été étendue à d'autres causes d'uvéites sévères (arthrite juvénile idiopathique, uvéites antérieures sévères associées au HLA-B27, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoïdose). Ils sont proposés dans les uvéites réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, et sont habituellement utilisés en traitement de troisième ligne.
- Ces traitements peuvent avoir des effets indésirables nombreux et potentiellement graves. Le traitement doit donc être mené en collaboration avec un interniste.

La prise en charge de l'œdème maculaire uvéitique n'est pas consensuelle. Néanmoins, il est admis d'utiliser immunosuppresseurs, biothérapies et interféron α lorsque les traitements classiques anti-inflammatoires stéroïdiens ne suffisent plus.

Immunosuppresseurs conventionnels

Sreekatam a évalué les pratiques expertes des membres de l'International Uveitis Study Group face à l'œdème maculaire uvéitique [1]. Après la corticothérapie orale, administrée dans 87 % des cas, les traitements de deuxième ligne étaient : le méthotrexate (39 %), suivi de la ciclosporine (24 %), de l'azathioprine (17 %) et du mycophénolate mofétil (7 %). Quel que soit l'immunosuppresseur utilisé, son effet sur l'œdème maculaire uvéitique est retardé, parfois jusqu'au 6^e mois de traitement. Il doit être poursuivi suffisamment longtemps (au moins 8 à 12 semaines) avant d'être considéré comme inefficace. Ses effets indésirables sont nombreux et potentiellement graves. Il est donc préférable de collaborer avec un interniste pour leur prescription. Kempen a montré que le risque de décès global et par cancer était le même que celui de la population américaine non traitée par immunosuppresseurs pour l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le méthotrexate et la ciclosporine [2].

■ AZATHIOPRINE

Il s'agit d'un antimétabolite interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines. Elle inhibe ainsi la multiplication des lymphocytes B et T activés, des macrophages, de même que la synthèse d'anticorps, et réduit l'activité des cellules *natural killer* (NK) et la production d'interleukine 2. Elle est plus active sur les lymphocytes B que sur les lymphocytes T. Il n'existe pas d'autorisation de

mise sur le marché ophtalmologique pour l'azathioprine mais elle s'est montrée modérément efficace dans le contrôle de l'inflammation oculaire et le degré d'épargne cortisonique [3]. Elle est largement utilisée pour traiter l'œdème maculaire associé aux uvéites intermédiaires ou aux uvéites postérieures non infectieuses réfractaires telles que la choroïdite serpiginieuse, la rétinocoroïdite de type Birdshot et l'uvéoméningite de Vogt-Koyanagi-Harada.

■ MYCOPHÉNOLATE MOFÉTEL

Il s'agit également d'un antimétabolite inhibant la synthèse des purines et la prolifération lymphocytaire B et T. Le mycophénolate mofétil peut être utilisé en lieu et place de l'azathioprine avec une bonne efficacité en association avec une corticothérapie inférieure ou égale à 8 mg/jour. Il a été utilisé avec succès dans le traitement des uvéites, notamment la rétinocoroïdite de type Birdshot [4]. Neri a évalué son efficacité sur l'œdème maculaire uvéitique avec des résultats anatomiques et fonctionnels encourageants alors que Doycheva a retrouvé des résultats mitigés [5]. Neri et al. ont retrouvé que le mycophénolate mofétil était efficace à visée d'épargne cortisonée et qu'il n'entraînait que peu d'effets indésirables [6]. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre le mycophénolate mofétil et le méthotrexate en termes d'épargne cortisonique sur les uvéites intermédiaires, postérieures et panuvéites [7].

■ CICLOSPORINE

Inhibiteur de la calcineurine, la ciclosporine agit principalement sur les lymphocytes T, notamment les CD4+ (*cluster of differentiation*) dont elle réduit l'activation. Le contrôle de l'inflammation oculaire avec la ciclosporine s'est révélé modeste [8]. Elle est bien tolérée par la majorité des patients mais sa toxicité chez les patients de plus de 55 ans doit lui faire préférer d'autres agents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Les indications ophtalmologiques exactes de l'autorisation de mise sur le marché



de la ciclosporine sont les uvéites intermédiaires ou postérieures sévères, menaçant la vision en cas d'échec thérapeutique. La dose utilisée est adaptée au cas par cas ; elle est en moyenne proche de 3 mg/kg/jour.

■ MÉTHOTREXATE

Il s'agit d'un antimétabolite analogue de l'acide folique administré par voie générale, orale ou sous-cutanée, utilisé le plus souvent à visée d'épargne cortisonique. Gangaputra et al. ont montré que le méthotrexate était modérément efficace dans le traitement des uvéites non infectieuses et qu'il avait très peu d'effets indésirables [9]. Galor et al. ont comparé l'efficacité du méthotrexate, de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil à visée d'épargne cortisonique dans les uvéites non infectieuses : leurs résultats suggéraient que le mycophénolate mofétil était le plus rapidement efficace et que l'azathioprine était la molécule qui entraînait le plus d'effets indésirables [10]. En pratique, le méthotrexate est surtout utilisé à visée d'épargne cortisonique, dans les uvéites postérieures de la sarcoïdose, ou dans les uvéites antérieures de l'arthrite juvénile idiopathique et des spondylarthropathies, pouvant se compliquer d'œdème maculaire.

Le méthotrexate a également été utilisé pour la prise en charge de l'œdème maculaire uvéitique, dans de petites séries, par voie intravitréenne et il s'est alors avéré efficace et bien toléré [11, 12]. Ces résultats sont intéressants mais ne concernent qu'un nombre limité de patients ; ils ne permettent pas de généraliser la pratique des injections intravitréennes de méthotrexate pour traiter l'œdème maculaire uvéitique. Son utilisation devient de plus en plus limitée par sa toxicité.

■ CYCLOPHOSPHAMIDE

Compte tenu de ses effets indésirables, le cyclophosphamide, agent alkylant, ne doit être envisagé qu'après échec des antimétabolites (azathioprine, mycophénolate mofétil, méthotrexate) et probablement après un traitement immunomodulateur. En effet, le cyclophosphamide augmente le risque global de décès [13]. En cas de rémission, après trois premières perfusions réalisées à 15 jours d'intervalle puis espacées toutes les 3 à 4 semaines, le relais est pris par un autre immunosuppresseur moins toxique (azathioprine ou mycophénolate mofétil).

■ IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES

Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) ont été utilisées dans un certain nombre de maladies auto-immunes systémiques et disposent de l'autorisation de mise sur le marché en ophtalmologie pour le traitement des rétinocoroïdites de type Birdshot depuis 1996. Elles ont été étudiées dans le modèle animal de l'uvéite auto-immune chez le rat Lewis immunisé contre l'antigène S rétinien. Dans cette uvéite expérimentale, l'administration d'Ig IV protégeait le rat de l'apparition de l'uvéite, en induisant une anergie des lymphocytes CD4+ spécifiques de l'antigène, avec diminution de la synthèse d'interleukine 2 par les lymphocytes stimulés in vivo par l'antigène S rétinien [14]. Les analogies qui existent entre l'uvéite auto-immune expérimentale et la rétinocoroïdite de type Birdshot ont conduit à expérimenter l'efficacité des Ig IV dans le traitement de ce type d'affection [15].

Immunomodulateurs

Le mode d'action des immunomodulateurs sur l'œdème maculaire uvéitique n'est pas totalement élucidé. Le caractère réfractaire de cer-

tains œdèmes maculaires uvéitiques aux traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs usuels laisse penser que le mécanisme sous-jacent de l'œdème maculaire uvéitique chronique n'est pas seulement inflammatoire mais qu'il est également probablement lié à des altérations plus diffuses des barrières hémato-rétiniennes.

■ BIOTHÉRAPIE ET ANTICORPS MONOCLONAUX

ANTI-TNF- α

La *tumoral necrosis factor α* (TNF- α), cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules T et les macrophages activés, induit la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires, stimule la prolifération de certaines cellules inflammatoires et déclenche l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales. Il participe ainsi à la rupture des barrières hémato-rétiniennes et est responsable d'œdème maculaire dans certains modèles animaux. L'implication du TNF- α dans la pathogénie de l'œdème maculaire uvéitique suggère l'intérêt potentiel des anti-TNF- α dans leur prise en charge thérapeutique. La démonstration de la rapidité d'efficacité de l'infliximab et de l'adalimumab dans la maladie de Behçet, même sévère et/ou réfractaire, a permis d'élargir leur utilisation aux autres causes d'uvéites pourvoyeuses d'œdème maculaire dont l'arthrite juvénile idiopathique, les uvéites antérieures sévères associées à HLA-B27, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, la sarcoïdose et d'autres uvéites postérieures. Ils se sont avérés efficaces, rapidement et durablement, sur l'œdème maculaire uvéitique réfractaire (tableau 6-6) [16, 17]. Certaines études rétrospectives et méta-analyses montrent une supériorité des anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) par rapport au récepteur soluble (étanercept). Les anti-TNF- α représentent, en troisième voire deuxième ligne, une alternative intéressante aux anti-inflammatoires stéroïdiens et immunosuppresseurs usuels ; ils peuvent même être utilisés en première intention dans les uvéites sévères associées à la maladie de Behçet [18]. Cependant, ils doivent être employés avec prudence : certains effets indésirables peuvent être graves ; les risques de décès global et par cancer semblent augmentés mais ces données restent à confirmer ; le récent éditorial de Kempen sur le risque de cancer, spécifiquement dans les pathologies inflammatoires oculaires, ne permet pas de conclure [2, 13]. Ils induisent une plus grande susceptibilité aux infections, notamment tuberculeuses, respiratoires et gastro-intestinales, comme la réactivation d'une hépatite B. Ils sont également responsables de pathologies dysimmunitaires : dermatite atopique, rash cutané, hypersensibilités de type I, II et III, réaction lupus-like et exacerbation de sclérose en plaques. Ils peuvent plus rarement être à l'origine de pathologies thrombo-emboliques, cardiaques et tumorales, notamment lymphomateuses et cutanées.

AUTRES BIOTHÉRAPIES

D'autres thérapies ciblées contre les voies impliquées dans la genèse de l'uvéite non infectieuse ont démontré leur efficacité (tableau 6-7).

Tableau 6-6 – Anti-TNF- α et œdème maculaire dans la littérature.

	Markomichelakis, 2004 [16]	Schaap-Fogler 2014 [17]
n	12	23
Délai d'efficacité	6 mois	3 mois, maximal à 6 mois
Critère de jugement	OCT	OCT

Tableau 6-7 – Biothérapies (autres que anti-TNF- α) et uvéites non infectieuses (dont œdème maculaire) dans la littérature.

Mécanismes d'action	Biothérapies	Auteur, année	Type d'étude	Étiologies	Amélioration de l'uvéite	Critère(s) d'évaluation
Anticorps monoclonaux anti-interleukines ou antirécepteurs aux interleukines	Gevokizumab (Ac anti-IL-1)	Protocole de recherche clinique en cours	p, contrôlée, phase III	Uvéite non infectieuse intermédiaire, postérieure ou panuvéite active ou contrôlée	Résultats non disponibles	Diminution du haze vitréen d'au moins 2 grades
	Daclizumab (Ac antirécepteur IL-2)	Wroblewski, 2011 [19]	r, série de cas	Uvéite non infectieuse intermédiaire, postérieure ou panuvéite chronique		Contrôle de l'inflammation et gain d'AV ≥ 3 lignes
	Tocilizumab (Ac antirécepteur IL-6)	Papo, 2014 [20]	r, série de cas	Maladie de Behçet, Birdshot, panuvéites idiopathiques	5/8	Amélioration de l'AV et épargne cortisonique
	Sarilumab (Ac anti-IL-6)	Protocole de recherche clinique en cours	p, contrôlée, phase II	Uvéite non infectieuse intermédiaire, postérieure ou panuvéite active	Résultats non disponibles	Diminution du haze vitréen d'au moins 2 grades
	Secukinumab (Ac anti-IL-17)	Letko, 2015 [21]	p, contrôlée, phase II		72,7 % à la dose de 30 mg/kg IV	Diminution du haze vitréen d'au moins 2 grades
Anticorps monoclonaux anti-cellules B	Rituximab (Ac anti-CD20)	Pelegrin, 2014 [22]	r, série de cas			
Protéines de fusion et anticorps monoclonaux anti-cellules T	Abatecept (Protéines de fusion anti-CD80 et CD86)	Tappeiner, 2015 [23]	r, série de cas	Arthrite chronique juvénile réfractaire aux corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF- α (1/21)	11/21	Uvéite inactive
	Efalizumab (Ac anti-CD11a)	Faia, 2011 [24]	p, ouverte	OMU (uvéites intermédiaires et postérieures, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada)	6/6	Sécurité, amélioration épaisseur maculaire centrale (OCT) et AV

Ac : anticorps ; AV : acuité visuelle ; CD : *cluster of differentiation* ; IL : interleukine ; IV : intraveineux ; OCT : *optical coherence tomography* ; OMU : œdème maculaire uvéitique ; p : prospective ; r : rétrospective ; TNF : *tumoral necrosis factor*.

■ INTERFÉRONS α

Les interférons (IFN) de type I, notamment l'IFN- α , inhibent la réplication virale, augmentent la capacité lytique des cellules NK, augmentent l'expression des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité sur les cellules infectées par des virus et stimulent le développement des lymphocytes TH1, en particulier chez l'homme [25]. En plus d'une forte activité antivirale, ils ont des effets pro- ou anti-apoptotiques, antiprolifératifs et immunomodulateurs. Aucun IFN n'a l'autorisation de mise sur le marché dans une indication ophtalmologique. Néanmoins, quelques études, détaillées dans le tableau 6-8, montrent son efficacité sur le traitement de l'œdème maculaire uvéitique réfractaire aux corticoïdes voire aux immunosuppresseurs, compliquant notamment la maladie de Behçet, la rétinopathie de type Birdshot et l'uvéite intermédiaire chronique. Rapidement efficaces (en quelques semaines voire quelques jours), à faibles doses, et pour de courtes durées (quelques mois), les IFN- α n'ont qu'un effet suspensif (en dehors de la maladie de Behçet) et ne sont pas dénués d'effets indésirables. Ils sont majoritairement bénins mais doivent être pris en compte car invalidants : syndrome pseudogrippal et asthénie principalement. Rarement, ils peuvent induire un syndrome dépressif sévère, une cytolysé hépatique, une pancytopenie ou une pathologie dysimmunitaire notamment thyroïdienne.

■ THÉRAPIE CELLULAIRE

Il s'agit d'une perspective thérapeutique actuellement en cours d'évaluation. Les études chez l'animal ont montré l'importance des lymphocytes T régulateurs comme modulateurs de la réaction inflammatoire. Leur déplétion entraîne une inflammation plus rapide et plus intense dans le modèle expérimental [30]. Une étude de phase I/II est actuellement en cours chez l'homme afin d'évaluer la tolérance d'une injection intravitréenne de lymphocytes T régulateurs autologues chez les patients atteints d'uvéite non infectieuse avec baisse visuelle majeure. Un autre essai clinique portera sur des lymphocytes T régulateurs injectés par voie systémique au cours des uvéites non infectieuses sévères. Les résultats de ces études pourraient ouvrir de nouvelles perspectives pour la prise en charge des uvéites réfractaires.

Indications thérapeutiques

Les indications des immunosuppresseurs, biothérapies et interférons α sont résumées dans les tableaux 6-9 et 6-10.

Tableau 6-8 – Interférons α et œdème maculaire dans la littérature.

	Bodaghi, 2007 [26]	Plskova, 2007 [27]	Paire, 2010 [28]	Deuter, 2009 [29]
n	45	12	6	24
Étiologies	MB/autres	MB/autres	Birdshot/autres	UI/autres
Dose initiale	3 à 6 MUI	3 à 6 MUI/jour	3 à 6 MUI	3 à 6 MUI
Intervalle	Par semaine	Par jour	3 fois/semaine puis espacé	Par jour puis espacé
Régression de l'OMU	78 %	100 %	83 %	87,5 %
Critère de jugement	?	AF	OCT	OCT

AF : angiofluorographie ; MB : maladie de Behçet ; MUI : million d'unités internationales ; n : nombre de patients ; OCT : *optical coherence tomography* ; OMU : œdème maculaire uvéitique ; UI : uvéite intermédiaire.

Tableau 6-9 – Principales indications des immunosuppresseurs, biothérapies et interférons α .

	Indications AMM	Études ouvertes ou cas dans des études ouvertes ou cas cliniques avec indication ophtalmologique
Azathioprine		Maladie de Behçet, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, Birdshot
Mycophénolate mofétil		Birdshot, choréïdite multifocale
Méthotrexate		Arthrite juvénile idiopathique, spondylarthropathies, sarcoïdose
Ciclosporine	Birdshot	Choréïdite serpiginieuse, Birdshot
Interféron α		Maladie de Behçet, Birdshot, uvéites intermédiaires chroniques
Anti-TNF- α		Maladie de Behçet
Cyclophosphamide		Choréïdite serpiginieuse, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, maladie de Behçet, ophtalmie sympathique

AMM : autorisation de mise sur le marché.

Tableau 6-10 – Immunosuppresseurs et biothérapies quand les anti-inflammatoires stéroïdiens ne peuvent être maintenus ou ne suffisent plus à traiter un œdème maculaire uvéitique.

Topographie	Étiologies	1 ^e intention	2 ^e intention	3 ^e intention
Uvéites antérieures chroniques ou évoluant par poussées sévères récidivantes	Arthrite juvénile idiopathique	CTC locaux faiblement dosés au long cours, MTX	MTX + anti-TNF- α	Anti-IL-6, anti-CD20
	Spondylarthropathies HLA-B27+	CTC locaux faiblement dosés au long cours	MTX	MTX + anti-TNF- α
Uvéites intermédiaires chroniques	Uvéite intermédiaire idiopathique	CTC	MTX, AZA ou MMF	Interférons α si l'œdème maculaire prédomine, anti-TNF- α si le haze prédomine (en l'absence de sclérose en plaques)
	Sarcoïdose	CTC	MTX ou AZA ou MMF	Interférons α si l'œdème maculaire prédomine, anti-TNF- α si l'uvéite est active (en l'absence de sclérose en plaques)
Uvéites postérieures ou panuvéites chroniques ou évoluant par poussées sévères récidivantes	Maladie de Behçet	CTC + AZA ou MMF + anti-TNF- α d'emblée si forme sévère menaçant le pronostic visuel à court terme	Interférons α	Anti-IL-1
	Uvéite postérieure ou panuvéite non infectieuse idiopathique, rétinocoréïdite de type Birdshot, choréïdite multifocale, choréïdite serpiginieuse (non tuberculeuse), maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, ophtalmie sympathique, vasculites rétinienne sévères	CTC	MTX ou AZA ou MMF	Interférons- α si l'œdème maculaire prédomine, anti-TNF- α si l'uvéite est active

AZA : azathioprine ; CD : *cluster of differentiation* ; CTC : corticoïdes per os ; HLA : human leucocyte antigen ; IL : interleukine ; MMF : mycophénolate mofétil ; MTX : méthotrexate per os ou sous-cutané ; TNF : *tumor necrosis factor*.

Surveillance de la tolérance, de l'efficacité, des complications et de l'observance

De concert avec l'ophtalmologiste et l'interniste, la surveillance des œdèmes maculaires uvéitiques est au cœur de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique adoptée, afin qu'une relation de confiance s'instaure, garante de l'observance. Pour l'interniste, il est parfois difficile d'ajuster les doses d'un traitement dont il connaît les effets indésirables généraux, sans en appréhender l'efficacité s'il n'a pas accès aux données ophtalmologiques. Les données évolutives de chaque examen ophtalmologique doivent donc être transmises avec précision à l'interniste.

Le rythme de surveillance est adapté à :

- l'évolution prévisible en fonction de l'étiologie, si elle est connue ;
- l'efficacité des traitements entrepris ;
- la tolérance ophtalmologique et générale des thérapeutiques ;
- la qualité de vie du patient.

Ce rythme est généralement mensuel jusqu'à la rémission, trimestriel une fois les lésions stabilisées et la décroissance thérapeutique entreprise, puis semestriel voire, à terme, annuel à la phase cicatricielle.

En cas d'inefficacité d'un traitement corticoïde, immunosuppresseur et/ou immunomodulateur, l'observance doit être vérifiée, surtout s'il s'agit d'un traitement par voie orale au long cours entraînant des effets indésirables gênants. Une étiologie infectieuse ou tumorale doit systématiquement être éliminée. En cas de doute sur l'observance, un traitement oral peut être remplacé par une molécule sous-cutanée ou intraveineuse. Par ailleurs, si une infection est suspectée, un traitement anti-infectieux d'épreuve peut être mis en place.

La surveillance extra-ophtalmologique et les mesures associées à la prescription des immunosuppresseurs et des immunomodulateurs sont résumées dans le tableau 6-11.

Conclusion

Immunosuppresseurs, biothérapies et interférons α assurent la prise en charge de l'œdème maculaire inflammatoire lorsqu'il devient réfractaire aux traitements anti-inflammatoires usuels. Il est impossible de standardiser le choix thérapeutique tant les causes d'œdème maculaire inflammatoire et leur profil évolutif sont variés. Cependant, le respect de grandes lignes de conduite permet d'avoir une attitude fiable et efficace au profit de la fonction visuelle, de l'état général et de la qualité de vie des patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sreekantam S, Denniston AKO, Murray PI. Survey of expert practice and perceptions of the supporting clinical evidence for the management of uveitis-related cataract and cystoid macular oedema. *Ocul Immunol Inflamm* 2011 ; 19 : 353-7.
- [2] Khachatryan N, Kempen JH. Immunosuppressive therapy and cancer risk in ocular inflammation patients : fresh evidence and more questions. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 219-21.
- [3] Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 2009 ; 148 : 500-509.e2.
- [4] Siepman K, Huber M, Stübiger N, et al. Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressive agent for the treatment of uveitis : a retrospective analysis of 106 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 ; 244 : 788-94.
- [5] Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, et al. Mycophenolate mofetil in the therapy of uveitic macular edema--long-term results. *Ocul Immunol Inflamm* 2012 ; 20 : 203-11.
- [6] Neri P, Mariotti C, Cimino L, et al. Long-term control of cystoid macular oedema in noninfectious uveitis with Mycophenolate Mofetil. *Int Ophthalmol* 2009 ; 29 : 127-33.
- [7] Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1863-70.
- [8] Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 576-84.
- [9] Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 2188-2198.e1.
- [10] Galor A, Jabs DA, Leder HA, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology* 2008 ; 115 : 1826-32.
- [11] Taylor SRJ, Hahot-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 797-801.
- [12] Taylor SRJ, Hahot-Wilner Z, Pacheco P, Lightman S. Intravitreal methotrexate in uveitis. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 878-9.
- [13] Kempen JH, Daniel E, Dunn JP, et al. Overall and cancer related mortality among patients with ocular inflammation treated with immunosuppressive drugs : retrospective cohort study. *BMJ* 2009 ; 339 : b2480.
- [14] Saoudi A, Hurez V, de Kozak Y, et al. Human immunoglobulin preparations for intravenous use prevent experimental autoimmune uveoretinitis. *Int Immunol* 1993 ; 5 : 1559-67.
- [15] Cassoux N, Goichot-Bonnat L, Karmochkine M, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of Birdshot retinochoroiditis. *J Français Ophtalmol* 2002 ; 25 : 23-30.
- [16] Markomichelakis NN, Theodossiadi PG, Pantelia E, et al. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 138 : 648-50.
- [17] Schaap-Fogler M, Amer R, Friling R, et al. Anti-TNF- α agents for refractory cystoid macular edema associated with noninfectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 ; 252 : 633-40.
- [18] Zierhut M, Abu El-Asrar AM, Bodaghi B, Tugal-Tutkun I. Therapy of ocular Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2014 ; 22 : 64-76.
- [19] Wroblewski K, Sen HN, Yeh S, et al. Long-term daclizumab therapy for the treatment of noninfectious ocular inflammatory disease. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol* 2011 ; 46 : 322-8.
- [20] Papo M, Bielefeld P, Vallet H, et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol* 2014 ; 32(4 Suppl 84) : S75-79.
- [21] Letko E, Yeh S, Foster CS, et al. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 939-48.
- [22] Pelegrin L, Jakob E, Schmidt-Bacher A, et al. Experiences with rituximab for the treatment of autoimmune diseases with ocular involvement. *J Rheumatol* 2014 ; 41 : 84-90.
- [23] Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B, et al. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2015 ; 42 : 706-11.
- [24] Faia LJ, Sen HN, Li Z, et al. Treatment of inflammatory macular edema with humanized anti-CD11a antibody therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 6919-24.
- [25] Abbas AK, Litchman AH. Les bases de l'immunologie fondamentale et cliniques. Issy-les-Moulineaux : Elsevier ; 2008.
- [26] Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis : a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol* 2007 ; 91 : 335-9.
- [27] Plskova J, Greiner K, Forrester JV. Interferon-alpha as an effective treatment for noninfectious posterior uveitis and panuveitis. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 144 : 55-61.
- [28] Paire V, Lebreton O, Weber M. Effectiveness of interferon alpha in the treatment of uveitis macular edema refractory to corticosteroid and/or immunosuppressive treatment. *J Français Ophtalmol* 2010 ; 33 : 152-62.
- [29] Deuter CME, Kötter I, Günaydin I, et al. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* 2009 ; 93 : 906-13.
- [30] Terrada C, Fisson S, De Kozak Y, et al. Regulatory T cells control uveoretinitis induced by pathogenic Th1 cells reacting to a specific retinal neoantigen. *J Immunol* 2006 ; 176 : 7171-9.

Tableau 6-11 – Immunosuppresseurs, biothérapies et interféron α : posologies, effets indésirables et surveillance.

Molécule	Nom commercial	Voie d'administration	Posologie d'attaque	Durée	Principaux effets secondaires	Bilan préthérapeutique	Surveillance	Mesures associées
Azathioprine	Imurel®	PO	2,5 mg/kg/j en 2 prises	Jusqu'à contrôle de l'inflammation puis décroissance	Rares : digestif, hématologique, hépatique, hypersensibilité	NFS, BR et BH, TPMT	NFS et BH/s 3 m puis/m BR/m	Si CD4 < 250 Bactrim® faible 1 cp/j
Mycophénolate mofétil	Cellcept®	PO	2 à 3 g/j en 2 à 3 prises	dégressive sur plusieurs mois	Digestif, hématologique	NFS, BR, BH, β -HCG	NFS et BH/s 3 m puis/m BR/m	Dose moindre 15 premiers jours pour limiter l'intolérance digestive
Méthotrexate	Méthotrexate Bellon®/ Biodim®/ Mylan®/Teva®, Novatrex®, Metojecet®	PO, SC, IM	0,2 à 0,3 mg/kg/semaine en 1 prise		Hématologique, pulmonaire, hépatique	NFS, BR, BH, β -HCG, RP	NFS et BH/s 3 m puis/m BR et albuminémie/m	Acide folique 5 mg tous les jours, sauf le jour de la prise de MTX ou 1 fois/s même dose que MTX 48 h après MTX CI Bactrim®
Ciclosporine	Néoral®, Sandimmun®	PO	5 mg/kg/j en 2 prises		Nombreux : néphrologique, digestif, hypertrophie gingivale, hirsutisme, acroparesthésies, tremblements, digestif	NFS, BR, BH	Ciclosporinémie entre J3 et J5 puis/m 1 an puis/3 m NFS, BR, BH, uricémie/s 3 m puis/m	IM nombreuses : notamment inhibiteurs CYP3A4, CI autres traitements néphrotoxiques
Cyclophosphamide	Endoxan®	IVL	0,6 à 0,7 g/m ² /2 semaines	Jusqu'à rémission puis arrêt, remplacement par un autre IS	Cystite hémorragique ; cancers vésical, digestif, hématologique, gonadique	NFS, BR, BH, β -HCG, ECG, ECBU	NFS, BR, BH J+10 et J-10	Bactrim® faible 1 cp/j, Mesna®, bonne hydratation, antiémétique Max > 30 g dose cumulée
Interféron α -2a	Roféron®	SC	3 à 6 MUI 3 fois/s	Jusqu'à contrôle de l'inflammation puis décroissance	Dépression, syndrome pseudo-grippal, digestif, hématologique, dysthyroïdie, auto-immunité	NFS, BR, BH, -HCG, FAN, TSH, Ac anti-récepteurs TSH, Ac anti-TPO et anti-TG	Clinique : humeur, thyroïde, NFS, BR, BH/s 1 m puis/m FAN, TSH, Ac anti-récepteurs TSH, Ac anti-TPO et anti-TG/3 m	
Interféron α -2a pégylé	Pégasys®	SC	90 à 135 μ g/s	dégressive sur plusieurs mois				
Infliximab	Rémicade®	IVL	5 mg/kg J0, S2, S6 puis/8 semaines		Réactivation d'infections latentes (BK, VIH, VHB, VHC), auto-immunité, lupus induit, pathologies neurologiques démyélinisantes, néoplasies et lymphomes, insuffisance cardiaque, réaction paradoxale, uvéite (étanercept)	PréTp : NFS, BR, BH, β -HCG, Quantiféron®, RP	NFS, BR, BH/s 1 m puis/m FAN/3 m	

/j : par jour ; /m : par mois ; /s : par semaine ; Ac : anticorps ; BH : bilan hépatique complet (ASAT, ALAT, bilirubine libre et conjuguée, gamma-GT, phosphatase alcaline) ; BK : bacille de Koch ; BR : bilan ténal (ionogramme sanguin, urée, créatininémie) ; CD : *cluster of differentiation* ; CI : contre-indication ; CYP : cytochrome P ; ECBU : examen cyto bactériologique urinaire ; ECG : électrocardiogramme ; FAN : facteur antinucléaire ; HCG : hormone gonadotrophine humaine ; IM : intramusculaire ; IS : immunosuppresseur ; IVL : intraveineuse lente ; MTH : méthotrexate ; NFS : numération formule sanguine ; PO : per os ; RP : radiographie pulmonaire ; SC : sous-cutané ; TG : thyroglobuline ; TPMT : thiopurine méthyltransférase ; TPO : thyroperoxydase ; TSH : *thyroid stimulating hormone* ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

5 – MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES PHYSIQUES : LASER ET THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE

T. DESMETTRE

L'essentiel

- La photocoagulation utilise la lumière (caractérisée par sa longueur d'onde, la durée du pulse) qui, absorbée par la mélanine de l'épithélium pigmentaire à l'origine d'une augmentation de température, induit un effet biologique dont les conséquences restent encore mal élucidées.
- Suite à l'évolution des pratiques et en particulier de l'avènement des traitements pharmacologiques des OM, les indications de la photocoagulation laser de la région maculaire ont beaucoup diminué mais gardent encore une place de choix dans le traitement de la composante focale d'un œdème maculaire diabétique (OMD) et des OM sur occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR).
- L'avènement de nouveaux lasers à durée de pulse raccourci, de l'ordre de quelques millisecondes (micropulses) voire nanosecondes (nanopulses), et de lasers couplés à une imagerie, offrant un confinement du dommage thermique et une plus grande facilité de réalisation, permettra peut-être un regain d'intérêt pour ces traitements physiques.
- La thérapie photodynamique (*photodynamic therapy* [PDT]), fondée sur l'activation d'un photosensibilisant par un laser non thermique, garde une place de choix dans le traitement des vasculopathies polypoïdales (avec AMM), des hémangiomes choroïdiens (sans AMM) et de la chorioretinite séreuse centrale (CRSC) chronique (sans AMM).
- La PDT est plutôt réalisée en pleine fluence dans le cadre des vasculopathies polypoïdales en association ou non avec les injections intravitréennes d'anti-VEGF, et plutôt en demi-fluence ou demi-dose dans les CRSC chroniques.

L'ophtalmologie a été la première spécialité à utiliser la photocoagulation, en particulier pour traiter la rétinopathie proliférante des diabétiques. Les ophtalmologistes ont ainsi été les premiers médecins à observer que la technique dépend de nombreux paramètres. La photocoagulation utilise la lumière (caractérisée par sa longueur d'onde, la durée du pulse, etc.) qui est absorbée par la mélanine de l'épithélium pigmentaire (EP). Cette absorption induit la formation d'un gradient de température de part et d'autre de l'EP [1]. L'élévation de température induit à son tour un effet biologique, le dommage thermique. La dénaturation des protéines de la neurorétine explique son blanchiment, comparable à celui de la cuisson de l'albumine du blanc d'œuf [2]. Ainsi le blanchiment de la neurorétine, observé au fond d'œil lors de la séance de photocoagulation, est depuis une cinquantaine d'années le marqueur du traitement, implicitement lié à l'effet thérapeutique attendu [3].

Depuis quelques années, on assiste finalement à deux phénomènes : d'une part les indications de la photocoagulation ont reculé drastiquement, au profit des injections intravitréennes d'anti-VEGF ; d'autre part les techniques de la photocoagulation ont été progressivement modifiées, en privilégiant un dommage thermique confiné aux photorécepteurs et à l'EP et bien mieux contrôlé. Pour les techniques les plus récentes (PDT, micropulse *retinal rejuvenation therapy* ou ZRT), le blanchiment n'est plus le paramètre qui témoigne de l'efficacité thérapeutique. Déjà il y a une vingtaine d'années, on distinguait les photocoagulations blanches intenses visant à occlure les néovaisseaux choroïdiens de la DMLA, les photocoagulations modérées réalisées en périphérie pour traiter la rétinopathie diabétique et enfin les photocoagulations légères, à peine visibles utilisées pour traiter l'OMD. C'est l'évolution technique mais aussi la meilleure compréhension de la pathogénie des affections traitées qui ont permis d'évoluer vers un dommage thermique plus contrôlé à l'échelon cellulaire.

Malgré cette évolution, les indications des traitements par laser sont maintenant relativement limitées pour les pathologies rétinienne en dehors peut-être, et pour quelque temps encore, de la photocoagulation de la rétinopathie périphérique des diabétiques.

Photocoagulation périphérique et photocoagulation des néovaisseaux choroïdiens

■ PRINCIPE

La photocoagulation utilise un gradient de température initié au niveau des pigments rétininiens et choroïdiens (principalement la mélanine de l'épithélium pigmentaire) [2]. On distingue tout d'abord une *étape optique* qui comporte des phénomènes de diffusion de transmission, de réflexion et finalement d'absorption de la lumière laser. Dans un deuxième temps, l'*étape thermique* correspond à la transformation de la lumière absorbée en chaleur avec la création d'un gradient de température. Une élévation de température de l'ordre de 20 à 30° au-dessus de la température basale détermine une *dénaturation des protéines tissulaires* avec un effet seuil. Cette dénaturation des protéines qui correspond au blanchiment est l'élément caractéristique de la photocoagulation. Enfin, la photocoagulation laisse une cicatrice intéressant la neurorétine et la choriocapillaire, de part et d'autre de l'épithélium pigmentaire.



■ NIVEAUX D'ÉNERGIE

Pour les photocoagulations périphériques de la rétinopathie diabétique comme pour les rares photocoagulations des néovaisseaux choroïdiens qui sont encore réalisées, les niveaux d'énergie sont importants avec des temps relativement longs en particulier pour les néovaisseaux. Au niveau de l'épithélium pigmentaire, ces niveaux d'énergie sont largement au-dessus du seuil de la photocoagulation (fig. 6-24). Le réglage des paramètres du laser n'est probablement pas d'une haute importance en raison du niveau d'énergie élevé.

■ ÉVOLUTIONS TECHNIQUES

Depuis les premiers lasers argon « bleu-vert » utilisés dans les études pour démontrer l'efficacité de la méthode, les progrès techniques ont permis l'avènement d'appareils plus compacts, refroidis par air et utilisant une alimentation électrique standard. On utilise le plus souvent actuellement un laser vert (Nd:YAG à fréquence doublée émettant à 532 nm), respectant davantage le pigment xanthophylle maculaire que les lasers argon. Pour les indications maculaires qui persistent, on peut utiliser un laser rouge (de type krypton) qui facilite les tirs à travers les hémorragies intrarétiniennes ou les troubles des milieux [4].

Photocoagulation et œdème maculaire

■ NIVEAUX D'ÉNERGIE

Le traitement de l'œdème maculaire du diabétique a longtemps reposé sur des photocoagulations maculaires [3], soit en quinconce (grid), soit avec des impacts de plus longue durée sur les micro-anévrismes diffusants. Les niveaux d'énergie utilisés pour ces photocoagulations sont bien moindres que pour les photocoagulations périphériques ou pour les photocoagulations des néovaisseaux choroïdiens (fig. 6-25). C'est justement parce qu'on utilise des niveaux d'énergie proches du seuil de la photocoagulation que les paramètres du laser sont importants.

■ PLACE DE LA TECHNIQUE EN PRATIQUE

En pratique clinique, l'utilisation des anti-VEGF associés à des photocoagulations immédiates (*prompt*) ou retardées (*deferred*) a montré depuis quelques années sa supériorité sur les photocoagulations utilisées seules pour le traitement de l'œdème maculaire sévère [5–7]. Les anti-VEGF, parfois précédés d'un traitement laser pour une composante d'œdème maculaire focal, sont devenus la base des traitements de l'œdème maculaire du diabétique. Les modalités d'utilisation du laser restent cependant discutées. Les études qui ont évalué l'efficacité du laser pour l'OMD sont à interpréter et utiliser avec prudence parce que leurs résultats dépendent des paramètres utilisés. Les résultats obtenus en pratique clinique dépendent aussi des matériels employés. Ainsi, la lumière des lasers jaunes est davantage absorbée par l'hémoglobine que la lumière verte, ce qui permet à certains opérateurs d'utiliser un laser jaune pour traiter spécifiquement les micro-anévrismes diffusants de la région maculaire. D'autres praticiens, employant un laser vert, utiliseront probablement moins souvent cette technique. La population traitée influence aussi les résultats : les œdèmes des patients observés dans la pratique quotidienne peuvent être différents des cas traités dans les études.

■ ASPECTS TECHNIQUES

Les variations des paramètres de tir (longueur d'onde, durée des impacts, mode continu ou pulsé, etc.) ont un rôle important sur l'effet tissulaire et le résultat clinique. Les lasers argon bleus et bleu-vert ont été progressivement abandonnés en raison du risque d'absorption par le pigment maculaire xanthophylle (420 à 500 nm). Ils ont été remplacés depuis les années 1990 par les lasers verts (495 à 570 nm) ou jaunes (570 à 590 nm). Ces deux longueurs d'onde sont bien absorbées par la mélanine et par l'hémoglobine, ce qui permet une absorption au niveau de l'épithélium pigmentaire et des structures vasculaires. En théorie, le jaune présente moins d'interactions que le vert avec le cristallin et pénètre de façon un peu plus profonde vers les structures qui sont visées. Pourtant cet avantage théorique n'a pas été validé par des études cliniques. Les auteurs d'une méta-analyse récente ont montré une tendance à de meilleurs résultats visuels avec le laser jaune mais ce résultat n'a

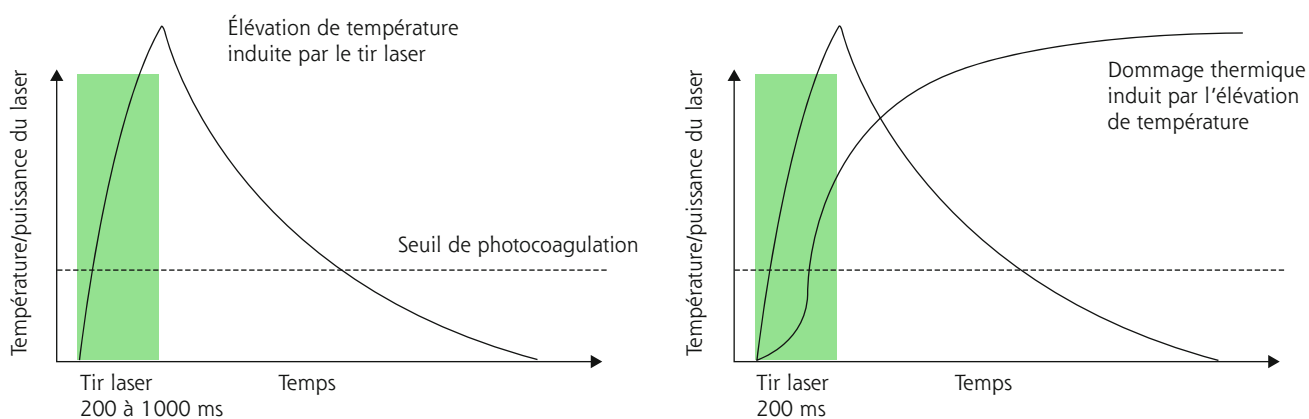


Fig. 6-24 Effet tissulaire de la photocoagulation au laser thermique [37].

a. L'importance du dommage thermique est déterminée par la *time-temperature history*, c'est-à-dire l'aire sous la courbe d'élévation de température. Le schéma correspond à une photocoagulation intense de type « photocoagulation périphérique » ou « photocoagulation de néovaisseaux choroïdiens » avec une élévation de température bien au-delà du seuil de photocoagulation. b. La courbe sigmoïde correspond au dommage thermique induit par l'élévation de température. En clinique, l'aspect de la brûlure est celle d'un blanchiment important. On note que le dommage apparaît de façon décalée par rapport à l'élévation de température.

a | b

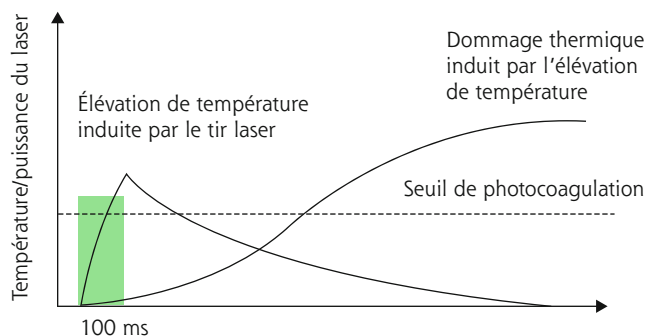


Fig. 6-25 Photocoagulation de type « grid maculaire » [37].

La température maximale dépasse faiblement le seuil de photocoagulation, ce qui implique une grande importance des paramètres de tir. Le dommage thermique est encore davantage décalé dans le temps par rapport au tir laser. La majeure partie de ce dommage se produit une fois le pulse terminé pendant le retour de la température vers la valeur basale.

pas été confirmé dans les autres groupes [8]. Il est donc difficile en pratique de déterminer si l'utilisation d'une des deux longueurs d'onde apporte un réel bénéfice aux patients.

La réalisation de photocoagulations à proximité de la fovéola est parfois rendue difficile par le repérage des lésions ou les discrets mouvements du patient. L'expérience aide à compenser ces deux éléments. Toutefois, pour des lésions visibles surtout en angiographie telles que les micro-anévrismes diffusants d'un œdème focal du diabétique, le point de fuite d'une CRSC ou pour des télangiectasies maculaire idiopathiques de type I, le repérage précis, comparant l'aspect du fond d'œil sur la lampe à fente du laser avec un cliché d'angiographie, est parfois long et peut manquer de précision. On peut citer ici le système Navilas® d'aide au positionnement des impacts [9]. Le système laser intègre un système d'imagerie qui permet d'acquérir des clichés d'angiographie et des clichés sans préparation. L'appareil permet également d'importer des images externes telles qu'un cliché d'angiographie au vert d'indocyanine (*indocyanine green* [ICG]) ou un *mapping* réalisé sur un OCT. L'opérateur définit sur l'écran de l'ordinateur du système les zones à éviter (la papille, la fovéola) et celles à traiter. Les tirs lasers peuvent alors être réalisés avec des verres contact ou non contact.

Laser PASCAL® (PAttern SCAnning Laser) et durée des pulses

La durée du pulse laser est un paramètre qui prend toute son importance pour les photocoagulations peu dosées de la région maculaire. Jusqu'aux années 1980, lorsqu'on utilisait un laser bleu-vert pour créer un dommage thermique important au niveau de la rétine périphérique, la durée du pulse était habituellement de 100 à 200 ms et l'opérateur faisait peu varier ce paramètre. L'extension du gradient de température vers les branches des nerfs ciliaires dans la choroïde expliquait les douleurs parfois importantes ressenties par les patients. Cette étendue du dommage thermique explique aussi l'extension progressive de la taille des cicatrices de photocoagulation observée même plusieurs années après la séance de photocoagulation. Les études qui ont validé l'utilisation du laser PASCAL® ont au contraire montré la possibilité

d'un confinement du dommage thermique aux couches externes de la rétine en réduisant la durée du pulse à 10 ou 20 ms [10]. Cette notion avait d'ailleurs déjà été montrée par Mainster dans les années 1970 (fig. 6-26) [1].

Actuellement, pour des photocoagulations maculaires conventionnelles, la plupart des opérateurs utilisent des durées de pulse qui excèdent rarement 50 ms. Le laser PASCAL® utilise des temps courts, de 10 à 20 ms, permettant un certain confinement du dommage thermique. L'utilisation d'une procédure de tir automatisée avec une rafale de tirs suivant un schéma choisi au préalable (*pattern*) diminue le temps de la procédure. En outre, le confinement du dommage thermique permet de diminuer l'échauffement de la choroïde et donc les douleurs. De nombreuses études ont validé l'intérêt de ce type de lasers pour les photocoagulations de la rétine périphérique. Plusieurs auteurs ont cependant fait remarquer que la réduction du temps des pulses pouvait expliquer un manque d'efficacité vis-à-vis de la prévention des complications ischémiques et vis-à-vis de l'OM [10, 11].

Luttrul et Dorin ont proposé une représentation de l'effet des photocoagulations (fig. 6-27) [12]. Selon cette représentation, l'efficacité des photocoagulations au laser vert de type argon serait en partie liée aux modifications de l'EP dans une frange bordant les impacts. Le confinement du dommage caractérisant le laser PASCAL® serait alors associé à une réduction de cet « effet de bord ». Il faudra bien sûr attendre d'avoir davantage de recul pour juger complètement de la place du laser PASCAL® dans le traitement de l'OMD. Ce type d'appareils peut d'ailleurs être utilisé en mode conventionnel lorsque l'opérateur le souhaite.

Laser micropulse et œdème maculaire

Les lasers micropulse représentent un pas supplémentaire vers un confinement du dommage thermique. On notera que cette technique n'a pas été évaluée dans les études pivots comparant les anti-VEGF aux photocoagulations. Leur mode d'action reste mal précisé, il est probablement très différent de la photocoagulation classique.

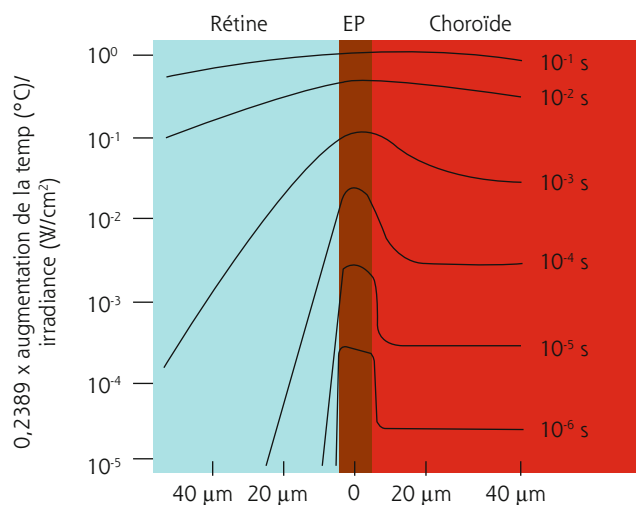


Fig. 6-26 Augmentation de la température au centre d'un impact de 200 μm [1].

Vers le bas de la figure, la réduction de la durée du pulse permet de confiner l'élévation de température et le dommage thermique qu'elle produit. EP : épithélium pigmentaire.

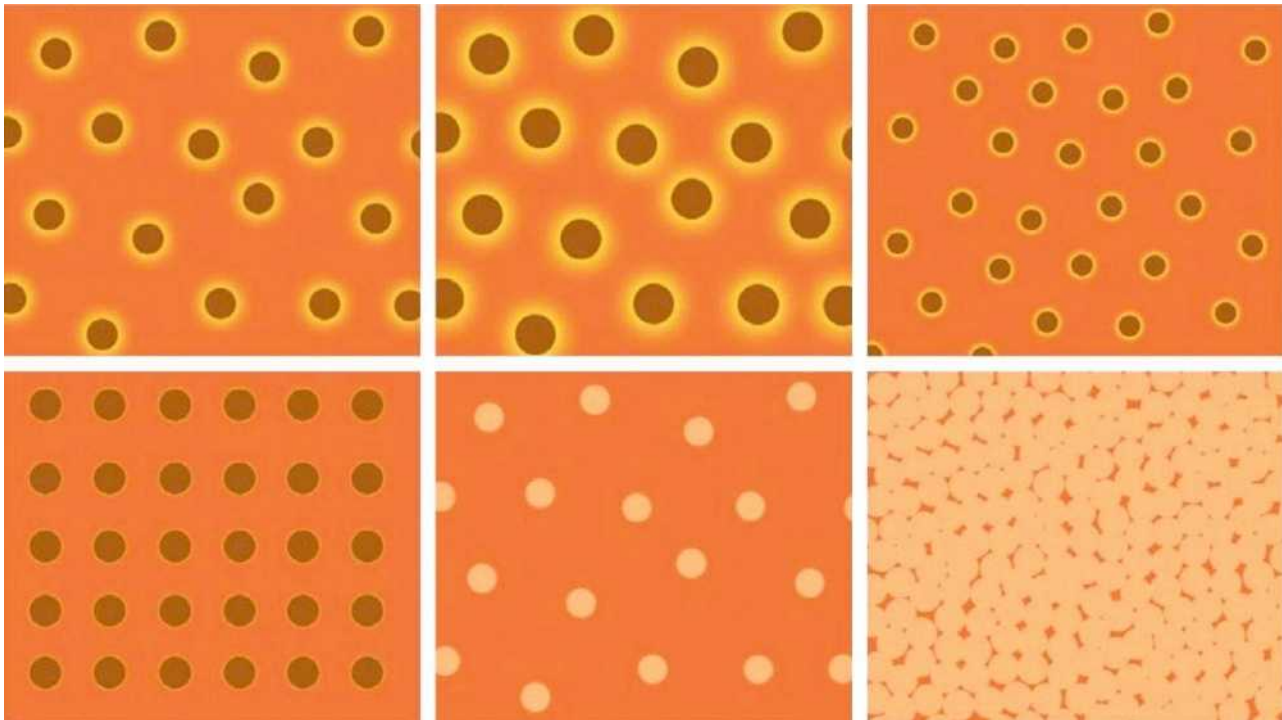


Fig. 6-27 Représentation de l'effet des différents modes de traitements laser.

a. Laser vert (type argon). b. Laser vert (dosage important). c. Laser vert (faible dosage). d. Laser PASCAL®. e. Laser micropulse de faible densité. f. Laser micropulse à densité élevée.

En orange : rétine saine entre les impacts ; en brun : zones de destruction de l'épithélium pigmentaire (EP) ; en crème : zones où l'EP a été traité visant à la restitution d'une expression normale de certaines cytokines ; en jaune : au bord des zones de destruction de l'EP, on figure des zones où l'EP n'a pas été complètement détruit. La modulation de l'expression de certaines cytokines participerait à l'effet thérapeutique du laser. (Source : Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema : a review. *Curr Diabetes Rev* 2012 ; 8 : 274-84. Reproduction autorisée.)

a	b	c
d	e	f

L'intérêt du laser micropulse infrarouge pour l'OMD a été illustré en 2005. Une étude a rapporté les résultats positifs de photocoagulations au laser diode 810 nm infraliminaire en mode micropulse pour le traitement de l'OMD [13]. Il s'agissait de 95 yeux chez 69 patients consécutifs, présentant un œdème focal. Les auteurs montraient une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle des patients traités, une diminution (96 % des cas) ou une résolution (79 %) des cas de l'œdème en biomicroscopie. Les impacts n'étaient pas visibles en biomicroscopie. De même, l'angiographie à la fluorescéine réalisée chez tous ces patients n'avait pas montré de rupture de la barrière hémato-rétinienne. L'étude ne comportait pas d'examen par OCT qui auraient mieux validé la diminution de l'œdème. Elle montrait en revanche la résolution de l'œdème focal dans la plupart des cas, sans cicatrice visible ni en biomicroscopie, ni en angiographie. Plusieurs autres études réalisées par des équipes différentes, utilisant le laser micropulse 810 nm avec des impacts infraliminaires, ont confirmé l'intérêt de ce type d'impacts pour l'œdème maculaire [12, 14–16]. Plus récemment, Vusojevic a comparé des mesures en micropéri-métrie et les clichés en autofluorescence du pôle postérieur chez des patients traités soit par photocoagulations « Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) » modifiées soit par micropulse infraliminaires [17]. Dans cette étude l'absence de cicatrice au niveau de l'EP, même après 1 an, a facilité les indications des retraitements s'ils étaient nécessaires. D'autres études, souvent sur de petits effectifs, ont aussi confirmé l'intérêt de cette technique (fig. 6-28) [18–20].

Le principe des photocoagulations micropulse infraliminaires dépasse le domaine de la photocoagulation (fig. 6-29). La photocoagulation implique un blanchiment qui en est le marqueur

observable au fond d'œil. Au contraire, l'effet biologique recherché avec les impacts infraliminaires serait une modulation des propriétés de l'épithélium pigmentaire avec expression de cytokines, permettant de favoriser la résorption de l'œdème maculaire sans destruction des photorécepteurs [12]. Il persiste cependant de nombreuses inconnues concernant ces traitements. L'utilisation du vert, du jaune ou de l'infrarouge en micropulse par des équipes différentes ne facilite pas la comparaison des techniques.

Retinal rejuvenation therapy

La *retinal rejuvenation therapy* (ZRT) constitue un pas supplémentaire vers une diminution et surtout un confinement du dommage thermique à l'échelon des cellules de l'EP.

On pensait initialement que l'effet du laser sur l'œdème maculaire passait uniquement par une absorption de l'énergie laser à l'intérieur des capillaires rétinieniens avec un effet direct sur les fuites à partir des micro-anévrismes. Il a ensuite été observé que les effets thérapeutiques pouvaient être associés à des altérations des cellules de l'épithélium pigmentaire. Ce concept a amené l'idée des traitements en grid (ou quinconce). La libération d'enzymes (métalloprotéinases matricielles [MPM]) par les cellules de l'EP faciliterait la détersion des débris de membrane de Bruch et les processus de transport [21]. La division de cellules de l'EP est elle-même associée à la libération de cytokines qui déclenchent la division des cellules endothéliales des

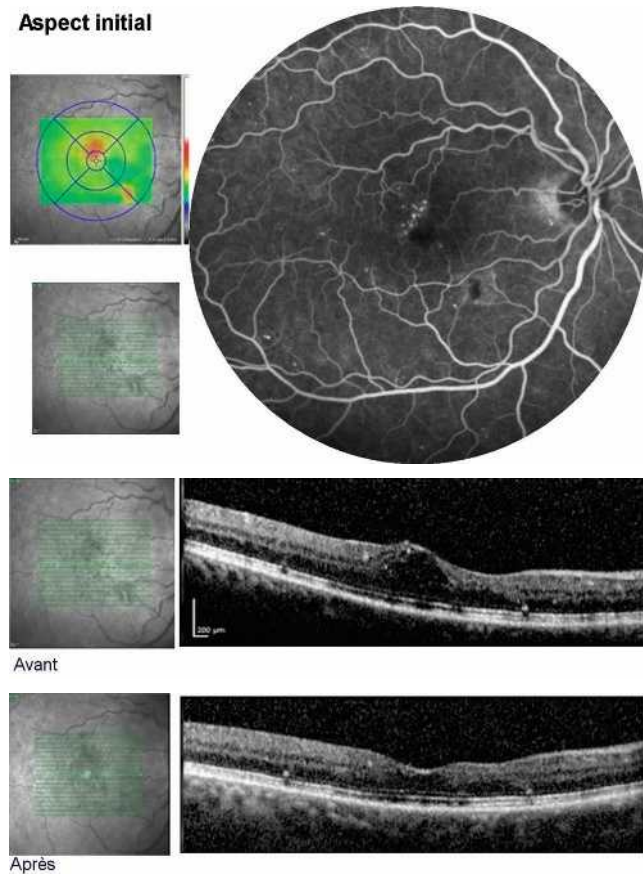


Fig. 6-28 Œdème maculaire diabétique avant et après traitement par laser micropulse (100 μ m, 200 ms – Duty Cycle 5 % : 0,1 ms ON et 1,9 ms OFF/enveloppe de 2 ms).

a. Aspect initial. b. Avant. c. Après.

(Remerciements au Dr Victor Chong, Eye Hospital, Oxford, Royaume-Uni.)

IRIDEX Elegantly simple solutions™	Quante medical	ellex 2RT
Micropulse	Micropulse	Nanopulse
Infrarouge (810 nm) Jaune (577 nm) Vert (532 nm)	Jaune (577 nm) Vert (532 nm)	Vert 532-nm, Q-switched 3-ns
		Retinal Rejuvenation Therapy (2RT)

Fig. 6-29 Schématisation des techniques de laser infralimaires, micropulse et nanopulse.

capillaires. On expliquerait ainsi qu'une hyperexpression des MPM faciliterait la résorption des fluides rétinien. Comme énoncé plus haut, les cliniciens ont progressivement diminué le niveau d'énergie et la durée des tirs des lasers à visée maculaire pour induire des brûlures minimales, tendant à respecter les photorécepteurs et limiter l'effet thermique aux cellules de l'EP [22].

Le système 2RT utilisé dans l'étude de Pelosini en 2013 [23] repose sur deux éléments importants : une durée de l'impulsion laser de 3 nanosecondes visant à provoquer des dommages

de cavitation au niveau de l'EP plutôt qu'un effet thermique avec extension du dommage à distance ; un rapport signal/bruit réduit afin de limiter le nombre de « points chauds » dans le faisceau laser pour ne léser qu'un faible nombre de cellules de l'EP. Chaque cellule détruite reste bordée de cellules non affectées par l'impulsion laser. Cette notion vise à permettre la survie des photorécepteurs sus-jacents tout en « stimulant » globalement l'EP.

Les auteurs ont observé un effet bénéfique d'un traitement laser chez des patients présentant un OMD sans les effets secondaires classiques de la photocoagulation. L'efficacité de ce système par rapport aux photocoagulations habituelles devra certainement faire l'objet d'évaluations complémentaires. D'autres auteurs envisagent l'utilisation de ce type de traitement aux stades précoces de la DMLA [24, 25].

Thérapie photodynamique

■ INTRODUCTION

La thérapie photodynamique (*photodynamic therapy* [PDT]) utilise l'énergie lumineuse d'un laser du proche infrarouge pour activer un photosensibilisant en présence d'oxygène [26]. Il s'agit d'un effet photochimique, différent des effets du laser utilisés auparavant en ophtalmologie tels que l'effet thermique de la photocoagulation ou l'effet mécanique du laser Nd:YAG.

La PDT a été proposée au début des années 2000 pour le traitement des formes rétrofovéales des néovaisseaux choroïdiens. Elle permettait une réduction de la baisse d'acuité visuelle des patients, mais nécessitait un suivi régulier trimestriel pour d'éventuels retraitements. Au milieu des années 2000, l'utilisation d'injections intravitréennes (IVT) de triamcinolone associée à la PDT permettait une amélioration des résultats visuels. L'arrivée des traitements anti-VEGF a fait passer la PDT au second plan. Elle garde néanmoins encore quelques indications.

■ TECHNIQUE, MODE D'ACTION

Le traitement par PDT débute par l'injection intraveineuse du photosensibilisant, la vertéporfine (Visudyne®) encapsulée dans des liposomes. Ceux-ci vont former des complexes dans le secteur vasculaire avec les *low density lipids* (LDL) qui viennent se fixer au niveau de récepteurs aux LDL sur les cellules de l'endothélium des néovaisseaux choroïdiens. La vertéporfine est ensuite activée par une lumière du proche infrarouge (690 nm), peu intense. La réaction photochimique ainsi produite libère des radicaux libres provoquant une lésion de la paroi des néovaisseaux choroïdiens et des phénomènes de thrombose. L'intérêt de la PDT repose sur la sélectivité du traitement des néovaisseaux choroïdiens sans lésion de la rétine sensorielle. Toutefois, cet intérêt doit être relativisé. En effet, la fixation des liposomes n'est pas complètement sélective et peut varier au cours du temps, au niveau des différents tissus. Une partie de la vertéporfine peut se fixer, par exemple, au niveau de l'épithélium pigmentaire, pouvant expliquer la formation progressive de zones d'atrophie au pourtour de la zone traitée. Par ailleurs, les phénomènes de thrombose des néovaisseaux choroïdiens induits par une première séance de traitement ne sont ni complets, ni définitifs et des retraitements sont parfois nécessaires. Ceux-ci peuvent être à l'origine d'effets indésirables au niveau des tissus environnant les néovaisseaux choroïdiens.



La présence d'oxygène est nécessaire à la formation d'espèces oxydantes sur lesquelles repose l'effet photochimique. L'occlusion des néovaisseaux et la diminution du lit vasculaire choroïdien en regard de la lésion observées après la première séance de PDT peuvent ainsi expliquer l'efficacité moindre des séances suivantes.

■ PDT DEMI-DOSE OU DEMI-FLUENCE ?

Lors du traitement des chorioretinopathies séreuses centrales chroniques par PDT, a été notée l'apparition en angiographie à la fluorescéine d'une zone hypofluorescente en regard de la macula pouvant correspondre à des occlusions vasculaires choroïdiennes, évoquant un possible surdosage [27].

Un traitement par PDT demi-dose (en réduisant la dose de Visudyne® injectée) ou demi-fluence (en réduisant la dose de la lumière du laser infrarouge activant le photosensibilisant) a été proposé. Zhao a montré que 30 % de la dose standard de Visudyne® (1,8 mg/m²) représentait la limite de la dose minimale efficace [28].

La diminution de la dose de lumière est l'autre façon de diminuer le risque de surdosage. La dose standard est de 50 J/cm². L'irradiance est la puissance divisée par la surface à traiter ($I_{(W/cm^2)} = P/S$) et la fluence est l'irradiance multipliée par la durée d'irradiation ($F_{(J/cm^2)} = I \times t$). Ainsi, on retrouve les paramètres affichés sur les lasers de thérapie photodynamique :

- dose standard : 50 J/cm² = 600 mW/cm² × 83 s ;
- demi-fluence : 25 J/cm² = 300 mW/cm² × 83 s.

Suivant les appareils utilisés, il conviendra de régler soit simplement la fluence, soit la fluence et l'irradiance. Plusieurs auteurs ont montré l'intérêt d'utiliser une fluence réduite pour traiter les CRSC chroniques [29–31]. En revanche, Kim a montré la possibilité de survenue d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire, même avec cette réduction de la fluence [30].

Les deux techniques de PDT à fluence réduite ou à demi-dose de Visudyne® semblent aussi efficaces. La seconde méthode aurait un intérêt économique [28].

■ ÉTUDES AYANT VALIDÉ LE PHOTOSENSIBILISANT

Deux études randomisées multicentriques ont démontré l'efficacité de la thérapie photodynamique utilisant la Visudyne®. Dans l'étude TAP (*Treatment of Age related macular degeneration with Photodynamic therapy*) ont été inclus des patients présentant des néovaisseaux rétrofovéaux comportant un contingent visible (*classic*) [32, 33] et dans l'étude VIP (*Verteporfin In Photodynamic therapy*) des patients ayant des néovaisseaux compliquant une DMLA (VIP-AMD) ou une myopie forte [34, 35]. Les néovaisseaux devaient occuper plus de 50 % de la surface de la lésion. Ainsi les patients présentant une hémorragie de grande taille ou un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) étaient exclus de ces études.

Le critère de jugement principal était la proportion d'yeux ayant une baisse de l'acuité visuelle de 15 lettres ou plus sur l'échelle ETDRS. Un retraitement à 3 mois était proposé en présence de diffusions en angiographie à la fluorescéine. L'étude VIO (*Visudyne in Occult choroidal neovascularization*), plus récente a inclus des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens occultes [36].

Les résultats de ces études ont montré que la PDT était d'autant plus efficace que les néovaisseaux visibles prédominaient au sein de la lésion. Ainsi, à 24 mois, la probabilité par rapport au groupe placebo de ne pas présenter de baisse d'acuité visuelle était multipliée par 1,9 pour les néovaisseaux à prédominance visible, par 2,4 pour les néovaisseaux purement visibles et par 1,4

pour les néovaisseaux purement occultes. Cette probabilité était de 2,1 pour les néovaisseaux purement occultes, de petite taille et associés à une acuité visuelle inférieure ou égale à 4/10.

■ INDICATIONS

La PDT garde une AMM dans la DMLA où elle est indiquée en cas d'inefficacité des anti-VEGF, en cas de refus des IVT par le patient ou plus souvent en association thérapeutique avec les anti-VEGF ou la triamcinolone.

Elle est indiquée en cas de néovaisseaux majoritairement visibles (*classics*) de la DMLA en situation rétrofovéale. Les indications font intervenir la taille du contingent visible (au moins 50 % de la lésion) et la surface totale des néovaisseaux (surface des néovaisseaux visibles additionnée à celle des néovaisseaux occultes représentant au moins 50 % de la surface totale de la lésion). En outre, la dimension linéaire maximale de la lésion totale doit être inférieure à neuf surfaces papillaires et l'acuité visuelle corrigée doit être comprise entre 1/10 et 5/10 inclus. Une acuité visuelle inférieure n'empêche pas la prise en charge si l'œil est unique, s'il existe une autre cause de baisse d'acuité visuelle ou si la baisse d'acuité est très récente, inférieure à 1 mois.

■ PDT OU ANTI-VEGF ?

Dans quelques cas de DMLA, la PDT peut être une alternative aux anti-VEGF :

- lésions évoluées avec perte de la fixation centrale ;
- lésions évoluées avec perte progressive de l'acuité visuelle malgré des retraitements réguliers par anti-VEGF.

En dehors de la DMLA, certaines pathologies restent régulièrement traitées par PDT :

- les hémangiomes choroïdiens (avec une PDT demi-fluence mais protocoles de traitements variés) ;
- les CRSC (PDT demi-fluence ou demi-dose de photosensibilisant) ;
- les vasculopathies polypoïdales choroïdiennes (le plus souvent en fluence standard, en combinaison avec un anti-VEGF).

Ces cas correspondent à des indications de PDT, non couvertes par une éventuelle AMM mais relevant d'un certain consensus. Ces indications doivent être posées avec soin, en informant le patient de l'absence d'AMM.

I Conclusion

En 20 ans, les indications des photocoagulations maculaires, initialement déterminées par l'expérience de quelques praticiens et appuyées sur de rares études incluant de petits effectifs, ont été remplacées par les anti-VEGF, avec des indications et un rythme d'administration guidés par des essais randomisés sur de grands effectifs réalisés par les laboratoires commercialisant les anti-VEGF. Cette description un peu orwellienne des choses ne doit cependant pas occulter qu'en 20 ans, le nombre des patients traités a bien augmenté et, surtout, que leur pronostic visuel est bien meilleur. On peut toutefois regretter que de grandes études randomisées, similaires à celles réalisées pour évaluer l'efficacité des anti-VEGF, n'aient pas été mises en place par les sociétés commercialisant les lasers pour développer de nouvelles technologies et modalités de traitements.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Mainster MA, White TJ, Tips JH, Wilson PW. Retinal-temperature increases produced by intense light sources. *J Opt Soc Am* 1970 ; 60 : 264-70.
- [2] Mordon S. Actions thermiques des lasers. In : SFLM. Ed. Encyclopédie des lasers en médecine et en chirurgie : bases physiques et principes fondamentaux. Padoue : Piccin ; 1995, p. 199-214.
- [3] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1796-806.
- [4] Yannuzzi LA. Krypton red laser photocoagulation for subretinal neovascularization. *Retina* 1982 ; 2 : 29-46.
- [5] Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1064-77.e35.
- [6] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study : ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 615-25.
- [7] Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment : 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 375-81.
- [8] Bressler SB, Almkhater T, Aiello LP, et al. Green or yellow laser treatment for diabetic macular edema : exploratory assessment within the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Retina* 2013 ; 33 : 2080-8.
- [9] Kozak I, Kim JS, Oster SF, et al. Focal navigated laser photocoagulation in retinovascular disease : clinical results in initial case series. *Retina* 2012 ; 32 : 930-5.
- [10] Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina* 2006 ; 26 : 370-6.
- [11] Chappelow AV, Tan K, Waheed NK, Kaiser PK. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy : pattern scan laser versus argon laser. *Am J Ophthalmol* 2012 ; 153 : 137-42.
- [12] Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema : a review. *Curr Diabetes Rev* 2012 ; 8 : 274-84.
- [13] Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005 ; 89 : 74-80.
- [14] Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2004 ; 88 : 1173-9.
- [15] Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009 ; 93 : 1341-4.
- [16] Ohkoshi K, Yamaguchi T. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema in Japanese patients. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 133-9.
- [17] Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* 2010 ; 30 : 908-16.
- [18] Luttrull JK, Sinclair SH. Safety of transfoveal subthreshold diode micropulse laser for fovea-involving diabetic macular edema in eyes with good visual acuity. *Retina* 2014 ; 34 : 2010-20.
- [19] Nicolo M, Musetti D, Traverso CE. Yellow micropulse laser in diabetic macular edema: a short-term pilot study. *Eur J Ophthalmol* 2014 ; 24 : 885-9.
- [20] Othman IS, Eissa SA, Koth MS, Sadek SH. Subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation as a primary and secondary line of treatment in management of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2014 ; 8 : 653-9.
- [21] Marshall J CG, Rothery S. Some new findings on retinal irradiation by krypton and argon lasers. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1984 ; 36 : 21-7.
- [22] Roeder J, Michaud NA, Flotte TJ, Birngruber R. Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1992 ; 110 : 1786-92.
- [23] Pelosini L, Hamilton R, Mohamed M, et al. Retina rejuvenation therapy for diabetic macular edema : a pilot study. *Retina* 2013 ; 33 : 548-58.
- [24] Hussain AA, Lee Y, Zhang JJ, Marshall J. Disturbed matrix metalloproteinase activity of Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 4459-66.
- [25] Guymer RH, Brassington KH, Dimitrov P, et al. Nanosecond-laser application in intermediate AMD : 12-month results of fundus appearance and macular function. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014 ; 42 : 466-79.
- [26] Richter AM, Cerruti-Sola S, Sternberg ED, et al. Biodistribution of tritiated benzoporphyrin derivative (3H-BPD-MA), a new potent photosensitizer, in normal and tumor-bearing mice. *J Photochem Photobiol B* 1990 ; 5 : 231-44.
- [27] Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003 ; 23 : 752-63.
- [28] Zhao MW, Zhou P, Xiao HX, et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy : the safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina* 2009 ; 29 : 1155-61.
- [29] Inoue R, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F. Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 441-6.
- [30] Kim SW, Oh J, Oh IK, Huh K. Retinal pigment epithelial tear after half fluence PDT for serous pigment epithelial detachment in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009 ; 40 : 300-3.
- [31] Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy : a nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 307-15.
- [32] Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin : one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999 ; 117 : 1329-45.
- [33] Bressler NM ; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin : two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol* 2001 ; 119 : 198-207.
- [34] Harding S. Photodynamic therapy in the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation. *Eye* 2001 ; 15(Pt 3) : 407-12.
- [35] Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration : two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 131 : 541-60.
- [36] Kaiser PK. Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD : two-year results of a randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2009 ; 25 : 1853-60.



6 – MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES CHIRURGICALES : POURQUOI LA CHIRURGIE AMÉLIORERAIT-ELLE L'ŒDÈME ?

Y. LEMER

L'essentiel

- ▶ Une traction du vitré sur la rétine centrale a pour conséquence une diminution de pression hydrostatique dans son épaisseur et la constitution d'un œdème intrarétinien par extravasation à partir des capillaires rétiens.
- ▶ L'OM tractionnel est diagnostiqué par un aspect caractéristique en OCT.
- ▶ La vitrectomie est indiquée en cas d'OM tractionnel.
- ▶ L'effet de la vitrectomie sur l'OM, en l'absence de traction, est plus aléatoire. Il pourrait s'expliquer par l'amélioration de l'oxygénation de la rétine, la levée d'éventuelles barrières de diffusion ou le lavage péropératoire des cytokines favorisant la perméabilité vasculaire.

Le traitement chirurgical des OM est probablement l'un des sujets les plus controversés en pathologie rétinienne. Dans les années 1980 et au début des années 1990, les indications étaient d'ordre « mécaniste », ayant été prouvé que la suppression de tractions vitréennes sur la macula pouvait faire disparaître certains œdèmes ; elles se sont par la suite élargies à des cas plus disparates, le plus souvent sans décollement postérieur du vitré (mais pas toujours), avec ou sans membrane épirétinienne (MER) associée. Les mécanismes supposés d'action de la vitrectomie sur les OM restent discutés, comme ceux de la photocoagulation.

I Œdèmes « tractionnels »

Une traction du vitré sur la rétine centrale a pour conséquence une diminution de pression hydrostatique interstitielle avec constitution d'un œdème intrarétinien par extravasation à partir des capillaires rétiens (équation de Starling).

Dans cette équation $J_v = K_f ([P_c - P_i]) - \sigma [\pi_c - \pi_i]$, J_v représente le flux entre les différents compartiments. Il est donc proportionnel à la différence entre les pressions hydrostatiques capillaires (P_c) et interstitielles (P_i), et à la différence entre les pressions oncologiques capillaires (π_c) et interstitielles (π_i). K_f et σ sont des coefficients de filtration et de réflexion qui peuvent eux-mêmes varier selon les tissus et les pathologies.

Sans traction, il faut une augmentation de la pression hydrostatique capillaire – comme dans l'hypertension artérielle (HTA) – pour voir apparaître un œdème. En cas de traction, la pression hydrostatique interstitielle diminue, favorisant l'œdème même si la pression capillaire reste constante. Que ce soit par traction ou par HTA, les lésions des capillaires rétiens vont favoriser l'accumulation de liquide dans l'espace interstitiel en modifiant le coefficient de filtration K_f . Dans la configuration tractionnelle, il n'y a pas besoin de médiateurs chimiques pour expliquer cet œdème qui est complètement réversible en supprimant la traction responsable. Selon les causes, il peut y avoir, en outre, une augmentation de

l'adhérence de la hyaloïde postérieure à la limitante interne ou une fragilité anormale de la paroi des capillaires rétiens. Décrit initialement au début des années 1980 [1] pour expliquer les œdèmes compliquant les syndromes de tractions vitréomaculaires « idiopathiques », ce mécanisme a ensuite été évoqué, au moins partiellement, dans la constitution des œdèmes du pseudophaque dans la même décennie [2]. C'est au début des années 1990 que la même explication a été donnée dans certains OM chez le diabétique, associés à la visualisation clinique d'une hyaloïde postérieure tendue devant le pôle postérieur, attaché uniquement à la macula [3]. En l'absence d'examen par OCT, seule l'évaluation clinique aidée par l'angiographie fluorescéinique permettait le diagnostic en trouvant un aspect de l'œdème dit « en rayons de miel », évocateur de traction diffuse.

Les succès de la vitrectomie dans cette indication « tractionnelle » dans plusieurs étiologies [1–6] ont ensuite confirmé cette théorie.

En OCT, cet aspect tractionnel est caractéristique avec une hyaloïde postérieure attachée plus ou moins largement, mais seulement au sommet de l'œdème, exerçant une traction verticale de part et d'autre de la zone centrale d'attache sur les différentes coupes (fig. 6-30) [7]. Pour être certain de l'origine tractionnelle, il faut que l'orientation verticalisée de la hyaloïde postérieure soit bien visualisée, s'éloignant de la rétine de chaque côté de l'attache centrale sans « retomber » de part et d'autre du sommet. L'existence d'une membrane épirétinienne ne change rien à cette condition anatomique pour affirmer la traction. Dans toutes les autres configurations de la hyaloïde postérieure, on ne peut plus considérer la théorie mécanique tractionnelle comme seule cause de l'œdème.

I Œdèmes sans traction

Sont inclus dans cette définition des œdèmes maculaires de causes variées, avec ou sans décollement postérieur du vitré (DPV) en

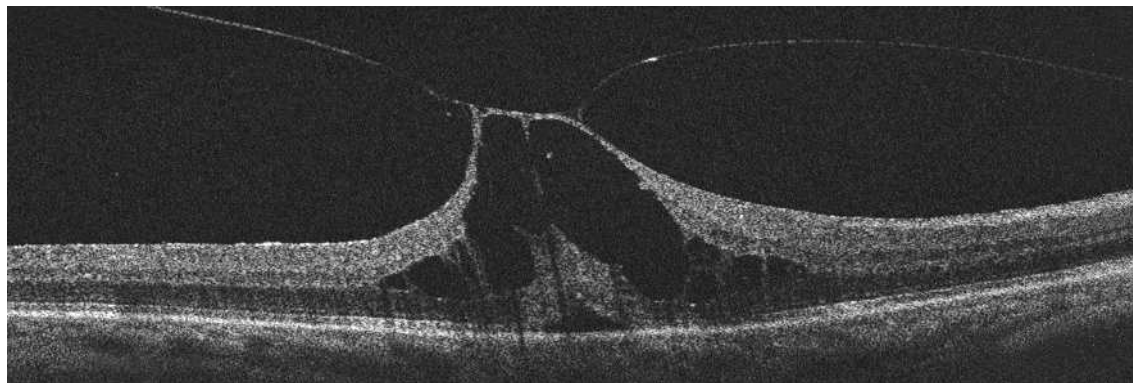


Fig. 6-30 Syndrome de traction vitréomaculaire.

La hyaloïde postérieure est attachée au sommet de l'œdème et se dirige vers le haut de part et d'autre de sa zone d'attache sur les différentes coupes.

OCT. Ces cas regroupent donc aussi les situations sans DPV, dans lesquels la hyaloïde postérieure n'est pas clairement verticalisée par rapport à sa zone d'attache persistante centrale sur les différentes coupes (fig. 6-31).

La vitrectomie a pourtant été proposée également dans ce type d'œdèmes. Plusieurs théories pourraient expliquer son action, elles se fondent sur des études faites essentiellement sur les œdèmes liés à une vasculopathie, que ce soit dans la rétinopathie diabétique ou les occlusions veineuses.

■ MODIFICATION DE L'OXYGÉNATION RÉTINIENNE

C'est Stefansson qui en 1981 [8] a démontré le premier, chez le chat, que la vitrectomie protégeait de l'ischémie induite par une occlusion veineuse expérimentale par comparaison avec des yeux non vitrectomisés. De là, sont nées les théories sur les modifications de transport de l'oxygène qui serait augmenté du segment antérieur vers le segment postérieur dans les yeux sans vitré [9]. L'oxygène étant une molécule très diffusible, on comprenait mal comment l'état du vitré, composé essentiellement d'eau, pouvait conditionner sa diffusion. Une deuxième publication [10] a montré qu'en fait, sur des yeux post mortem récents, le vitré consommait de l'oxygène de façon active, cette consommation disparaissant quelques heures après la mort. La vitrectomie améliorerait l'oxygénation rétinienne à partir de la partie antérieure de l'œil, non pas par amélioration de la diffusion au travers de la cavité vitréenne, mais par suppression de la consommation d'oxygène par le vitré.

D'autres études ont cependant montré une amélioration de la concentration postérieure d'oxygène après vitréolyse enzymatique reposant la question du mécanisme exact de ce phénomène avec

une possible action de la vitréolyse sur les hyalocytes [11]. Ces résultats suggèrent que la vitrectomie, comme le DPV, pourrait améliorer l'oxygénation postérieure.

L'augmentation de la diffusion de l'oxygène pourrait d'ailleurs en partie expliquer la cataracte compliquant les vitrectomies et celle des myopes forts à vitré très liquéfié.

Cette hypothèse mécanistique reste toutefois très discutée car d'autres études montrent au contraire que la vitrectomie n'aurait aucun effet sur la diffusion prérétinienne de l'oxygène à partir de la partie antérieure de la cavité vitréenne. Une éventuelle amélioration du transport du gaz ne serait en fait expliquée que par le remplacement du vitré par un liquide favorisant les courants de convection et ainsi l'arrivée d'oxygène au niveau rétinien [12].

■ ÉLIMINATION DES FACTEURS DE CROISSANCE ET DES MÉDIATEURS DE L'INFLAMMATION

On sait que les facteurs comme le VEGF, l'interleukine 6 (IL-6), le *platelet-derived growth factor* (PDGF), les molécules d'adhésion comme l'*intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) et plus généralement tout produit provoquant une perméabilité vasculaire accrue, sont présents en concentrations anormalement élevées dans les rétinopathies vasoprolifératives et en cas d'œdème maculaire associé à la rétinopathie diabétique et aux occlusions veineuses [13–16]. Les taux seraient proportionnels à la sévérité de la rétinopathie et à l'épaisseur fovéolaire. La vitrectomie servirait à la fois à supprimer ces facteurs et à améliorer leur diffusion vers la chambre antérieure où ils pourraient être évacués avec l'humeur aqueuse. Ce phénomène expliquerait d'ailleurs le risque de néovascularisation irienne et de glaucome néovasculaire dans les yeux présentant une rétinopathie ischémique non traitée.

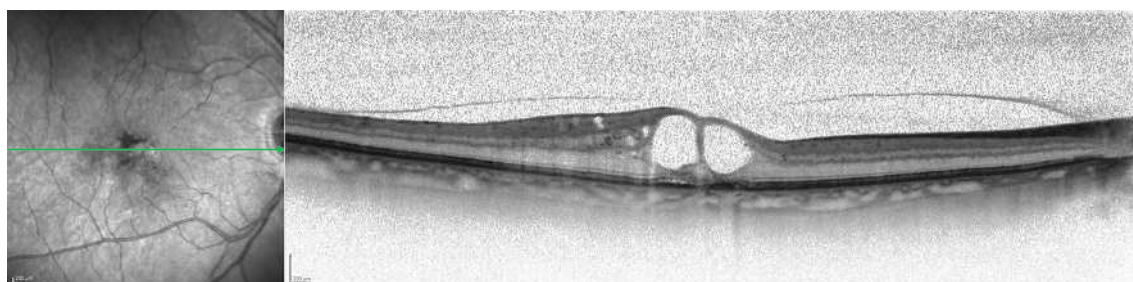


Fig. 6-31 Œdème maculaire cystoïde associé à un décollement partiel du vitré sans traction.

La hyaloïde postérieure partiellement décollée, non épaissie, retombe de part et d'autre du sommet de l'œdème : le mécanisme invoqué, dans la genèse de cet œdème, n'est pas tractionnel.



Dans l'uvéïte, s'associe probablement, outre cette diminution des facteurs inflammatoires, une décroissance de la production d'anti-gène ou du moins la disparition de leur réservoir vitréen, comme dans la maladie de Behçet.

■ LEVÉE DES BARRIÈRES DE DIFFUSION

Quelques études suggèrent également que le pelage de la limitante interne au cours de la vitrectomie serait indispensable pour obtenir un effet thérapeutique durable sur les OM. Il semble que cette limitante interne, composée surtout de laminine, de fibronectine et de fibres de collagène, soit anormalement épaissie dans les œdèmes maculaires. Elle constituerait une barrière aux échanges entre la rétine et le vitré, favorisant la rétention d'eau intrarétinienne [17]. Par ailleurs, peler la limitante interne serait également la seule solution pour retirer complètement la hyaloïde postérieure, parfois dissociée sous forme d'un vitréoschisis notamment chez le diabétique. Ce pelage permet d'éviter d'abandonner des fragments vitréens, chargés de facteurs de croissance au contact de la rétine.

I Conclusion

Si la levée d'une action mécanique du vitré sur la rétine peut être invoquée pour expliquer l'efficacité de la chirurgie lors d'un syndrome de traction vitréomaculaire typique, les mécanismes d'action supposés de la vitrectomie dans les autres cas sans traction restent totalement hypothétiques.

L'amélioration de l'oxygénation de la rétine et la levée d'éventuelles barrières de diffusion pourraient être des mécanismes séduisants car définitifs ; le lavage peropératoire des cytokines favorisant la perméabilité vasculaire ne serait que transitoire mais permettrait d'améliorer l'homéostasie rétinienne rapidement, les autres mécanismes évoqués prenant le relais pour entretenir l'effet de la chirurgie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Baikoff G, Mouilleau D, Garnier B. Œdème maculaire idiopathique par traction vitréomaculaire. Traitement chirurgical. Bull Soc Ophthalmol Fr 1982 ; 12 : 1571-3.
- [2] Fung WE. Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema. Results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation. Ophthalmology 1985 ; 92 : 1102-11.
- [3] Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. Ophthalmology 1992 ; 99 : 753-9.
- [4] Van Effenterre G, Guyot Argenton CL, Guiberteau B, et al. Œdèmes maculaires induits par la contraction de la hyaloïde postérieure. J Fr Ophthalmol 1993 ; 16 : 602-10.
- [5] Harbour W, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with posterior hyaloid thickening and contraction. Am J Ophthalmol 1996 ; 121 : 405-13.
- [6] Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. Am J Ophthalmol 2001 ; 131 : 44-49.
- [7] Massin P, Duguid G, Erginay A, et al. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. Am J Ophthalmol 2003 ; 135 : 169-77.
- [8] Stefansson E, Landers MB 3rd, Wolbarsht ML. Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. Trans Am Ophthalmol Soc 1981 ; 79 : 307-34.
- [9] Holekamp NM, Shui YB, Beebe DC. Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens : a possible mechanism for nuclear cataract formation. Am J Ophthalmol 2005 ; 139 : 302-10.
- [10] Holekamp NM. The vitreous gel : more than meets the eye. Am J Ophthalmol 2010 ; 149 : 32-6.
- [11] Giblin FJ, Quiram PA, Leverenz VR, et al. Enzyme-induced posterior vitreous detachment in the rat produces increased lens nuclear pO₂ levels. Exp Eye Res 2009 ; 88 : 286-92.
- [12] Petropoulos IK, Pournaras JA, Stangos AN, Pournaras CJ. Preretinal partial pressure of oxygen gradients before and after experimental pars plana vitrectomy. Retina 2013 ; 33 : 170-8.
- [13] Poulaki V. Hypoxia in the pathogenesis of retinal disease. In : Joussen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan Retinal SJ. Eds. Vascular Disease. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag ; 2007, p. 121-38.
- [14] Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology 2003 ; 110 : 1690-6.
- [15] Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. Ophthalmology 2006 ; 113 : 294-301.
- [16] Noma H, Funatsu H, Mimura T, Hori S. Changes of vascular endothelial growth factor after vitrectomy for macular edema secondary to retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol 2008 ; 18 : 1017-9.
- [17] Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y, et al. Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy. Retina 2005 ; 25 : 311-6.

7 – PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES DANS L'ŒDÈME MACULAIRE

S. BONNIN, M. WEBER

L'essentiel

- La photocoagulation au laser garde probablement un intérêt dans le traitement de l'œdème, et ce à la faveur de l'avènement de nouveaux dispositifs à durée de pulse raccourci et de lasers couplés à une imagerie, permettant d'améliorer sécurité et efficacité.
- La part mécanique des OM nécessite une prise en charge spécifique, qu'elle soit réalisée par une chirurgie ou par une vitréolyse enzymatique.
- De nouvelles approches anti-VEGF (anticorps anti-VEGF à durée d'action prolongée inhibiteurs de tyrosine kinase, collyre anti-VEGF notamment) devraient prochainement venir compléter la pharmacopée dédiée au traitement de l'OM.
- Les produits ciblant l'inhibition d'autres facteurs de croissance : anti-PDGF, anti-intégrines, squalamine, activation Tie2, etc. constitueront certainement les prochaines grandes lignes thérapeutiques de l'OM.
- On assiste également à l'arrivée de nouvelles modalités thérapeutiques pour les OM uvéitiques : anti-TNF- α , sirolimus en IVT, inhibiteurs du complément, inhibiteur CD28, antagonistes du récepteur IL-6.
- Les nouveaux dispositifs intravitréens à libération prolongée, la thérapie génique et la thérapie cellulaire élargiront dans l'avenir nos possibilités thérapeutiques.
- Les stratégies s'orientent vers un traitement plus précoce des maladies génératrices d'OM afin d'en limiter l'apparition.

Au cours de la dernière décennie, la mise en évidence de l'efficacité des anti-VEGF et des corticoïdes par voie intravitréenne a révolutionné la prise en charge de l'OM et permis d'établir de nouveaux arbres décisionnels de prise en charge. Pourtant, il ne s'agit que d'un début et les recherches actuelles proposeront demain de nouvelles molécules, de nouveaux modes de délivrance.

Les fondamentaux persistent et ne doivent pas être oubliés : il est ainsi indispensable d'équilibrer au mieux un diabète et une hypertension artérielle dans la prise en charge de l'OMD ; par ailleurs, une composante microvasculaire bien individualisée, à distance du centre, responsable d'un œdème maculaire focal devra être traitée par laser focal ; enfin, une maladie systémique, compliquée d'une atteinte rétinienne avec OM, nécessitera une prise en charge générale de la maladie causale.

Comment envisagerons-nous demain le traitement de l'OM ?

Amélioration des moyens existants

Des thérapeutiques puissantes existent déjà et doivent être utilisées au mieux.

■ RECHERCHER UNE COMPOSANTE MICROVASCULAIRE FOCALE OU UNE ISCHÉMIE PÉRIPHÉRIQUE ACCESSIBLES AU LASER

Depuis la publication de l'ETDRS en 1985, les indications de laser focal dans l'OMD ont évolué et se sont associées aux thérapeu-

tiques intravitréennes : l'indication de laser focal est maintenant limitée aux patients présentant une composante focale lorsque les anomalies microvasculaires responsables de cette exsudation se situent à distance du centre de la macula. Si cette indication est limitée, elle ne doit pas être oubliée et il convient de la rechercher à tout moment. Même si les injections intravitréennes d'anti-VEGF seules sont parfois efficaces, elles doivent être répétées tant que la cause n'est pas traitée. Un traitement associé adapté de la composante focale peut permettre d'améliorer la prise en charge de l'œdème maculaire. Une étude récente du Diabetic Retinopathy Clinical Research Network montrait que l'association des anti-VEGF au laser avait permis de réduire le nombre des injections par rapport aux anti-VEGF seuls [1–3].

De la même façon, au décours des occlusions veineuses, les mécanismes de reperfusion sont à l'origine d'anomalies microvasculaires voire de macro-anévrismes qu'il convient de traiter par laser pour assécher plus rapidement et efficacement l'OM [4].

La crainte d'une atteinte de la fovéa lors du traitement ciblé des micro-anévrismes sera peut-être réduite par l'avènement de nouveaux lasers, comme le laser Navilas® semi-automatique, guidé par l'imagerie ou le laser micropulsé. La place des angiographies à large champ pour détecter des zones d'ischémie reste à définir : il semble que l'identification et le traitement de zones d'ischémie en extrême périphérie, en complément d'un traitement anti-angiogénique, ne permettent pas d'améliorations fonctionnelle et anatomique dans le traitement de l'OM associé à une rétinopathie diabétique proliférante (étude DAVE) [5]. Il reste à confirmer le rôle joué par des zones mal identifiées jusqu'alors par les angiographies classiques tant dans le diabète que dans les occlusions veineuses.

Enfin, des injections intravitréennes mensuelles d'anti-VEGF sont proposées pour traiter la rétinopathie ischémique lorsqu'elle



est associée à un OM afin d'éviter la photocoagulation panrétinienne (voir chapitre 8, Protocole S). Le problème de traitements itératifs par anti-angiogéniques sans pouvoir arrêter le traitement ou du moins la surveillance de la rétinopathie diabétique (RD) va se poser. L'analyse médico-économique, et particulièrement des QALY (*quality-adjusted life year*), sera nécessaire pour faire le choix entre un traitement définitif, parfois délétère, et un traitement à administration régulière qu'on n'est pas certain de pouvoir arrêter.

■ RECHERCHER UNE COMPOSANTE TRACTIONNELLE ACCESSIBLE À UNE VITRECTOMIE OU VITRÉOLYSE ENZYMATIQUE

Toujours controversée, la chirurgie dans l'OM garde une place en cas de composante tractionnelle [6] et parfois en dernière intention en cas d'échec des autres traitements. Toutefois, de récentes publications ne semblent pas mettre en avant cette option comme traitement du futur de l'OM. En revanche, la vitréolyse enzymatique, par microplasmine ou d'autres agents, pourrait ouvrir de nouveaux champs thérapeutiques.

■ OPTIMISER LES TRAITEMENTS PAR INJECTIONS INTRAVITRÉENNES

Le VEGF est un facteur puissant de vasoperméabilité, et de multiples études ont montré son taux élevé en cas d'OM. Plusieurs molécules anti-VEGF ont été développées et sont actuellement utilisées en première intention de façon courante (ranibizumab, bévacizumab, aflibercept) [7].

Pendant, certains patients ne répondent pas de façon optimale à ces traitements : la résolution du fluide est parfois incomplète et/ou transitoire, s'accompagnant de l'absence d'amélioration visuelle. De plus, même en présence d'une réponse anatomique complète, on peut observer des lésions neuronales comme la perte des cellules ganglionnaires [8], irréversibles et responsables de la perte d'acuité visuelle. L'OM s'accompagne aussi d'ischémie maculaire et/ou d'exsudats qui altèrent la récupération visuelle. Le challenge pour l'ophtalmologiste sera de sélectionner au mieux le traitement, le moment optimal pour traiter son patient, la finalité étant que le patient ait la meilleure acuité visuelle finale possible.

TRAITER SYSTÉMATIQUEMENT ET PLUS TÔT ?

Les études publiées montrent un gain maximal d'acuité visuelle quand les injections sont répétées de façon systématique et mensuelle que ce soit dans l'OMD [9] ou en cas de DMLA [10], mais aussi quand les patients ont une bonne acuité visuelle initiale (supérieure à 5/10) [11]. Ces études interrogent donc sur la nécessité de traiter plus précocement, avant que l'œdème n'entraîne des lésions neuronales et gliales irréversibles. La durée de l'œdème influence évidemment la récupération de l'acuité visuelle et cela aussi bien dans l'OMD [9], la DMLA [10] que dans les œdèmes maculaires sur occlusions veineuses rétinienne [12, 13]. Cela est d'autant plus vrai que les altérations rétinienne semblent survenir avant l'œdème, notamment en cas de rétinopathie diabétique [14, 15].

RECHERCHE DE FACTEURS PRÉDICTIONNELS

La recherche de facteurs prédictifs de bonne réponse aux traitements oriente vers une meilleure compréhension des patients « bons ou mauvais » répondeurs : ainsi l'épaisseur de la rétine interne a été montrée comme un bon facteur pronostique [16]. Ces facteurs de bon pronostic pourraient encourager à traiter

de façon plus systématique, avant que la rétine ne soit encore endommagée.

UTILISER L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE

En cas d'absence de réponse à une première ligne de traitement bien conduite, une deuxième molécule doit être proposée. Ainsi, les patients non répondeurs à un premier anti-VEGF ou à un corticoïde intravitréen pourront être traités par un autre anti-VEGF ou par un traitement corticoïde. L'OM étant souvent lié à un taux élevé de VEGF mais aussi de cytokines inflammatoires, des lignes thérapeutiques combinant stéroïdes et anti-VEGF pourraient être proposées. Si aucun traitement pharmacologique disponible n'est efficace, il faudrait sans aucun doute ne pas retarder un autre traitement chirurgical ou physique.

■ AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE GLOBALE DU PATIENT

S'il est facile d'envisager théoriquement de traiter les patients plus tôt et/ou plus souvent, la pratique rend la mise en œuvre de telles considérations parfois utopique. Améliorer le traitement de l'OM consiste aussi à réduire le temps passé en consultation pour le patient sans altérer la qualité des soins. Rappelons qu'un patient présentant un OMD, présente aussi très souvent une néphropathie, des facteurs de risque cardiovasculaires. Il est donc souvent suivi en parallèle par un néphrologue, un cardiologue, un nutritionniste et, bien sûr, un diabétologue. Les patients âgés ont parfois des difficultés à se déplacer. De même un patient uvéitique est parfois pris en charge par un médecin interniste. Il est donc souhaitable de rapprocher au mieux la consultation de contrôle et l'injection intravitréenne : les patients sont examinés par l'ophtalmologiste (acuité visuelle, OCT) et l'injection intravitréenne est réalisée au besoin juste après. De la même façon, on pourrait imaginer des formes de consultations multidisciplinaires associant nutritionniste et/ou infirmière spécialisée le jour de l'injection intravitréenne afin d'optimiser l'équilibre glycémique. De même, l'amélioration du parcours de soins des patients uvéitiques pourrait optimiser leur temps passé à l'hôpital en combinant suivi ophtalmologiste et interniste afin d'assurer le suivi des traitements généraux.

■ AU TOTAL, QUE RETENIR DES THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES ?

Les injections intravitréennes restent à ce jour le traitement de référence de l'OM mais ne doivent pas faire oublier les fondamentaux tels que l'équilibre des facteurs de risque, le laser en cas de composante microvasculaire focale accessible, ou la vitrectomie en cas de composante tractionnelle, les traitements anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs systémiques en cas d'uvéite. Les études nous encouragent à traiter l'OM plus tôt et sans doute, bientôt, de façon plus ou moins préventive, avant que des dommages irréversibles de la rétine ne surviennent, et cela de façon plus systématique.

■ Les vraies nouveautés

■ NOUVELLES MOLÉCULES

De multiples molécules sont actuellement étudiées afin d'enrichir l'arsenal thérapeutique de l'OM. Dans la continuité des traitements actuels, d'autres molécules anti-VEGF ou ayant pour cibles d'autres facteurs de croissance, d'autres stéroïdes, d'autres bio-

thérapies ciblant différentes cytokines, des stratégies de tolérance immunitaire sont étudiées. Les recherches visent aussi à améliorer la durée d'action des molécules. Outre des dispositifs de relargage prolongé, de nouvelles formulations et des stratégies par thérapie génique font entrevoir des avancées spectaculaires dans le traitement de nombreuses maladies rétinienne compliquées d'OM.

FUTURS TRAITEMENTS ANTI-VEGF

Conformément au succès des anti-VEGF déjà utilisés de façon courante, d'autres molécules inhibant le VEGF et réduisant ainsi la perméabilité vasculaire sont en cours de développement. Les études pilotes sont souvent réalisées chez des patients présentant une DMLA mais les résultats bénéfiques profiteront de la même façon aux patients traités pour un OM sur occlusion veineuse rétinienne ou un OMD. Nous ne parlerons pas du concept qui est une molécule très proche d'aflibercept, leurre des récepteurs aux VEGF, développé par une compagnie chinoise et évaluée au travers de deux études : Aurore et Phoenix.

– Le RTH258, aussi connu sous le nom de ESBA 1008 ou de brolucizumab, est un agent anti-VEGF de longue durée d'action. Cet anticorps, se liant avec une forte affinité à toutes les isoformes du VEGF-A, a un poids moléculaire plus petit que les molécules anti-VEGF actuellement disponibles. Cette particularité lui donne une meilleure pénétration dans les tissus d'où une meilleure concentration dans la rétine, avec une moindre exposition systémique. Une étude pilote a montré une meilleure et plus longue efficacité du RTH258 par rapport au ranibizumab chez des patients présentant une DMLA. Une étude de phase 3 est en cours visant à comparer ce traitement à l'aflibercept.

– Les DARPins (*designed ankyrin repeat proteins*) sont des protéines développées à partir de protéines ankyrin naturelles, ayant une forte spécificité et une forte affinité pour leur cible protéique. MPO112, le premier candidat thérapeutique des DARPins, est un inhibiteur du VEGF. Les nouvelles protéines DARPins anti-VEGF (intravitréennes et topiques) ont montré, sur des modèles animaux, une bonne efficacité par rapport aux molécules anti-VEGF couramment utilisées. La demi-vie des DARPins est plus longue, prolongeant la suppression du VEGF avec probablement moins d'injections nécessaires. Une étude de phase 2 a montré que ce médicament fournit l'équivalent ou un meilleur gain de vision avec moins d'injections que les anti-VEGF classiques dans l'OMD [17] et dans la DMLA [18]. En termes d'effets indésirables oculaires, la molécule semble bien tolérée, avec néanmoins quelques cas rapportés d'inflammation oculaire. Deux études de phase 3 randomisées, en double insu, comparant les DARPins au ranibizumab dans le traitement de néovaisseaux choroïdiens secondaires à une DMLA (REACH Study et CEDAR Study) ont montré des résultats préliminaires encourageants. Une étude de phase 2 est en cours dans le diabète et une étude de phase 3 consacrée à l'OMD devrait démarrer fin 2016.

– Inhibiteur de tyrosine kinase :

– l'X82, inhibiteur des tyrosines kinases du VEGF et PDGF, administré par voie orale, a fait l'objet d'une étude de phase 1 avec escalade de doses chez des patients réfractaires aux IVT d'anti-VEGF. Compte tenu de résultats intéressants, une étude de phase 2 va démarrer ;

– le régoфарéниб (Bayer), autre inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGF et anti-PDGF, administré lui par collyre est en cours d'évaluation dans une étude de phase 2 ;

– le DE-120 (Santen) évalue également un inhibiteur double de tyrosine kinase anti-VEGF et anti-PDGF dans une étude de phase 1.

– Un collyre anti-VEGF, LHA510 (Novartis), est en cours d'évaluation dans une étude de phase 1. Ce collyre, administré après un

traitement d'induction par IVT de ranibizumab, vise à réduire le nombre d'IVT nécessaires au cours de la phase d'entretien.

– Le *long acting anti-VEGF anticorps* (LAVA) est une fusion d'un fragment F_{ab} anti-VEGF à un peptide de liaison hyaluronane augmentant la demi-vie de l'anti-VEGF dans la cavité vitréenne. Une étude LMG324 dans la DMLA humide a démarré pour confirmer la preuve de concept.

– Un nouvel anti-VEGF à durée d'action prolongée LMG-324 (Novartis) fait l'objet d'un essai de phase 1 dans la DMLA humide.

INHIBITION D'AUTRES FACTEURS DE CROISSANCE

Le PDGF régule le fonctionnement des péricytes en augmentant leur couverture à la surface du néovaisseau [19]. Les péricytes sécrètent du VEGF et d'autres facteurs, et protègent le néovaisseau en induisant une « résistance » aux anti-VEGF. En présence d'un anti-PDGF, les néovaisseaux deviennent plus sensibles aux anti-VEGF. Plusieurs produits anti-PDGF sont actuellement développés et notamment le Pegpleranib – Fovista® (E10030) développé par les laboratoires Ophotech. Il s'agit d'un aptamer pégylé permettant le décollement des péricytes du néovaisseau et, en combinaison avec l'anti-VEGF, une régression des néovaisseaux choroïdiens. L'inhibition simultanée du PDGF et du VEGF dans les études de phase 2 sur la DMLA humide a permis à la fois d'améliorer l'acuité visuelle par rapport aux anti-VEGF seuls, mais également de diminuer efficacement la taille des lésions néovasculaires et de réduire les cicatrices et la fibrose liées à la lésion néovasculaire. Une triple étude de phase 3 associant le pegpleranib au ranibizumab versus monothérapie par ranibizumab (études OPH1002 et OPH1003) est sur le point de livrer ses données en termes d'efficacité et de tolérance et devrait conduire en cas de succès à une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Un anti-PDGF développé par Regeneron associé à l'aflibercept dans une même seringue de 50 mL (REGN 2176-3) est en cours d'évaluation dans une étude de phase 2.

Les anti-intégrines constituent une classe de protéines qui servent de récepteurs à la surface cellulaire, à la matrice extracellulaire et aux immunoglobulines. Elles interagissent avec les récepteurs des facteurs de croissance et régulent leurs fonctions, jouant un rôle clé dans la signalisation cellulaire et la régulation de l'adhérence et de la migration cellulaires. La leucostase, augmentée dans la rétinopathie diabétique, dépend d'intégrines spécifiques contenant la chaîne β2. L'ALG 1001 est un antagoniste des intégrines qui a été évalué chez des patients présentant une DMLA exsudative et un OMD. Dans l'étude de phase 1 de patients présentant un OMD, une amélioration significative de l'acuité visuelle et une diminution de l'épaisseur maculaire ont été retrouvées après trois injections intravitréennes mensuelles d'ALG 1001 (2 mg). Tout en ciblant les récepteurs des intégrines impliqués dans la signalisation cellulaire, cette molécule semble induire un détachement postérieur du vitré et une vitréolyse. L'étude de phase 2 avec Luminate® (ALG 1001) chez des patients présentant un OMD compare l'ALG 1001 et le bévacizumab associé au laser focal [20]. Dans l'étude de phase 1/2 sur la DMLA humide, la dose de 3,2 mg injecté en intravitréen à trois reprises a permis une amélioration de l'acuité visuelle de 8 lettres en moyenne, 2 mois après ces IVT.

La squalamine est une petite molécule anti-angiogénique inhibant de multiples facteurs de croissance : le VEGF, le PDGF et le *basic fibroblast growth factor* (bFGF). Des études précliniques ont montré une bonne tolérance des gouttes de squalamine. Une étude de phase 2 randomisée multicentrique contre placebo évalue actuellement l'effet des gouttes de squalamine chez des patients présentant un OMD. Dans une autre étude de phase 2, l'association du ranibizumab à la squalamine en collyre 2 fois/jour permettait de doubler le nombre de patients présentant un gain de plus



de 3 lignes d'acuité visuelle par rapport à un traitement simple par ranibizumab dans la DMLA [21]. Compte tenu des bons résultats de cette phase 2 dans la DMLA humide, une phase 3 est prévue.

L'activation de Tie2 est une autre piste pour réduire l'OMD. Tie2 est un récepteur tyrosine kinase, spécifique des cellules endothéliales dont il contribue à assurer la stabilité. Il est inhibé par l'angiopoïétine 2, libérée en cas d'hypoxie rétinienne. Le *vascular endothelial-protein tyrosine phosphatase* (VE-PTP) est un régulateur négatif de Tie2 ; AKB-9778 inhibe VE-PTP qui permet d'activer Tie2. Une étude de phase 1/2 d'activation de Tie2 par des injections sous-cutanées d'AKB-9778 a été réalisée avec des résultats intéressants, justifiant ainsi la poursuite des investigations.

L'érythropoïétine (Novartis) fait l'objet d'études de phase 1/2 dans l'OMD en monothérapie ou en combinaison d'un traitement par ranibizumab.

FUTURES THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFLAMMATOIRES

Les anti-TNF- α sont des molécules qui viennent inhiber le TNF- α qui est l'un des médiateurs les plus importants de la réponse inflammatoire et de la leucostase rétinienne, participant à la rupture de la barrière hémato-rétinienne. L'infliximab (anti-TNF- α) est toxique par voie intravitréenne mais des injections intraveineuses permettent de diminuer l'épaisseur maculaire et d'améliorer la vision [20]. Des études cliniques plus larges pourraient confirmer l'efficacité des anti-TNF systémiques dans le traitement de l'OMD. Les anti-TNF sont également évalués dans la DMLA humide. L'adalimumab en injection sous-cutanée a été évalué dans les études de phase 3 VISUAL, portant sur les uvéites intermédiaires et postérieures non infectieuses. Ces études ont démontré une efficacité statistiquement significative en termes de réduction de l'inflammation du vitré dans les uvéites actives, malgré un traitement corticoïde \pm immunosuppresseur systémique, et de délai de récurrence de la hyalite pour les uvéites non actives.

Le sirolimus (ou rapamycine) est un agent immunosuppresseur et antiprolifératif qui inhibe le VEGF et des gènes associés à l'inflammation (IL-8, cyclo-oxygénase 1 et 2). Une étude de phase 1 examinant une injection sous-conjonctivale ou intravitréenne de sirolimus, chez des patients présentant un OMD, a montré une amélioration modérée de la vision et de l'épaisseur maculaire [22]. Cette molécule a démontré en injection intravitréenne, dans l'étude de phase 3 SAKURA, son intérêt dans la réduction de l'inflammation du vitré au cours des uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès de l'Agence européenne du médicament.

Des inhibiteurs C3 ou C5 de la cascade du complément sont également évalués : le LFG316 (Novartis), un anticorps antifacteur C5 du complément, a été évalué dans une étude de phase 2 en IVT dans la DMLA humide (résultats non connus à ce jour) et dans une autre étude sur des uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses.

D'autres molécules ou stratégies sont en phase 2 d'évaluation dans les uvéites postérieures non infectieuses : un inhibiteur du CD28 (abatacept), des antagonistes du récepteur IL-6 (tocilizumab, sarilumab), une stratégie de tolérance (lymphocytes T régulateurs en IVT ou en sous-cutané, peptide B27PD par voie orale).

■ THÉRAPIES CELLULAIRES ET GÉNIQUES

THÉRAPIES PAR CELLULES SOUCHES

Les progéniteurs des cellules endothéliales (*endothelial progenitor cell* [EPC]) sont des cellules circulantes qui jouent un rôle dans

la promotion de la réparation des vaisseaux sanguins et dans la reperfusion des zones ischémiques. Ces cellules ont pour origine les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse et des cellules souches vasculaires, spécialisées dans les parois vasculaires ou à l'intérieur de l'endothélium.

Des résultats variables utilisant les EPC ont été rapportés dans des études cliniques et précliniques [23]. De nombreux défis restent à résoudre avant l'application clinique. La sélection de cellules souches bien définies et efficaces, la dose correcte (le nombre de cellules), la voie d'administration ainsi que le moment du traitement doivent être déterminés pour un effet optimal de ce traitement potentiel. Il faudra sans doute aussi imaginer, pour être efficace, des thérapies cellulaires de plusieurs couches cellulaires (par exemple : photorécepteurs + épithélium pigmentaire de la rétine).

THÉRAPIE GÉNIQUE

Une autre stratégie potentielle pour améliorer la délivrance des anti-VEGF est l'injection de virus recombinants. La transfection d'un tel virus modifié permet la synthèse par le noyau de la cellule d'une protéine ayant une action pharmacologique, en l'occurrence ici, une inhibition du VEGF. Cette thérapie génique a l'avantage théorique de permettre une expression prolongée pour ne pas dire définitive de la protéine d'intérêt, ce qui permet immédiatement de comprendre sa supériorité par rapport aux multiples IVT du traitement actuel. Un virus particulièrement adapté à cette stratégie est l'*adeno-associated virus* (AAV). Il fait l'objet des premiers essais cliniques de phase 1 par les laboratoires Genzyme/Sanofi et Avalanche (études AVA-101 et AVA-102). Le gène apporté par l'AAV code pour sFLT01, un inhibiteur puissant des tyrosines kinases, qui inhibe la cascade du VEGF [24]. Des injections intravitréennes de ce virus, réalisées dans des modèles animaux, résultent en l'expression du gène dans l'humeur aqueuse et la diminution des lésions néovasculaires (sur un modèle de néovascularisation choroïdienne). Une autre approche consiste à injecter le virus sous la rétine, permettant une meilleure transfection. Les études chez l'animal ont montré que la transfection virale était efficace jusqu'à 1 an et demi après l'injection, avec une bonne tolérance. Dans une étude chez quelques patients, la transfection virale a permis d'observer une diminution de l'épaisseur maculaire par rapport aux anti-VEGF classiques avec un faible recours à des IVT d'anti-VEGF complémentaires, et ce pendant plus de 1 an. Une étude de phase 2 devrait commencer prochainement. Le laboratoire Oxford Biomedica a également réalisé une étude de phase 1 dans la DMLA humide avec un vecteur lentiviral injecté en sous-rétinien RetinoStat® montrant l'absence d'effet indésirable, une diminution de la fuite du néovaisseau choroïdien et une stabilisation de l'acuité visuelle sur 1 an. Ces données préliminaires sont intéressantes mais doivent être confirmées par des études de phase 2b pour préciser l'efficacité, la tolérance et la voie d'administration la plus adaptée (intravitréenne ou sous-rétinienne).

■ SYSTÈMES AMÉLIORANT LA DÉLIVRANCE DES MOLÉCULES

Les injections mensuelles sont une charge pour le patient et allongent les consultations au quotidien. Tout système permettant d'allonger le temps de délivrance des molécules est donc intéressant. Différents implants délivrant des anti-VEGF ont été étudiés :

- un implant rechargeable non biodégradable, délivrant des anti-VEGF (*port delivery system* [PDS]) a été étudié chez 20 patients traités pour une DMLA (lors d'un essai de phase 1). L'implant est placé sous la conjonctive au niveau de la pars plana grâce à une incision sclérale de 3,2 mm sans suture. Il est ensuite rempli au

besoin grâce à une procédure peu invasive. Les résultats d'une étude de phase 1 ont montré une bonne tolérance et une amélioration d'environ 10 lettres de l'acuité visuelle maintenue à 1 an. Une étude de phase 2 ayant prévu d'inclure 220 patients est planifiée ;

– de nouveaux systèmes de délivrance de corticoïdes (en dehors de l'Ozurdex®, du Retisert® et de l'Iluvien®) sont en cours de développement et notamment un nouvel insert intravitréen délivrant de l'acétonide de fluocinolone, avec une étude de phase 3 en cours dans les uvéites postérieures non infectieuses (pSivida) ;

– un dispositif de cellules encapsulées pouvant synthétiser des protéines thérapeutiques sur une période de 2 ans, implanté chirurgicalement à travers une incision sclérale de 3 mm est également en développement. Les cellules encapsulées pourront synthétiser au choix différentes protéines : anticorps anti-VEGF, autres anticorps, DARPins, cytokines, facteurs de croissance, Tie2. Une étude de phase 1/2 a déjà démarré dans la DMLA humide avec des cellules sécrétant des anticorps anti-VEGF et anti-PDGF.

Conclusion

Le traitement de l'OM repose aujourd'hui sur des injections répétées intravitréennes d'anti-VEGF et/ou de corticoïdes. Des nouvelles molécules viendront, dans les prochaines années, compléter l'arsenal thérapeutique et permettront soit d'améliorer la réponse anatomique et fonctionnelle, soit de diminuer la lourdeur du suivi et du traitement. Simultanément, la mise au point de techniques, permettant une libération prolongée de produits actifs, améliorera la qualité de prise en charge des OM ainsi que la qualité de vie des patients. L'enjeu reste la mise en évidence de facteurs prédictifs fiables de réponse aux traitements afin d'optimiser les schémas thérapeutiques. Dans le futur, un traitement idéal, individualisé, fondé sur le profil génétique ou des tests pharmacogénétiques, améliorera probablement l'efficacité des traitements avec une potentielle réduction de la charge thérapeutique pour le patient ou, encore mieux, limitera la prévalence de cette complication œdémateuse.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1064-77.e35.
 [2] Shin JY, Byeon SH, Kwon OW. Optical coherence tomography-guided selective focal laser photocoagulation : a novel laser protocol for diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 ; 253 : 527-35.

[3] Lee SN, Chhablani J, Chan CK, et al. Characterization of microaneurysm closure after focal laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 155 : 905-12.
 [4] Bourhis A, Girmens JF, Boni S, et al. Imaging of macroaneurysms occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocyanine green angiography and high resolution optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010 ; 248 : 161-6.
 [5] Brown DM. Étude DAVE. Communication orale, American Academy of Ophthalmology 2015.
 [6] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller JA, Qin H, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1087-93.e3.
 [7] Jampol LM, Bressler NM, Glassman AR. Revolution to a new standard treatment of diabetic macular edema. *JAMA* 2014 ; 311 : 2269-70.
 [8] Bonnin S, Tadayoni R, Erginay A, et al. Correlation between ganglion cell layer thinning and poor visual function after resolution of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 56 : 978-82.
 [9] Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, et al. ; RISE Research Group. Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 2504-13.
 [10] Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON : an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 1175-83.
 [11] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1193-203.
 [12] Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 2453-60.
 [13] Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions : long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 802-9.
 [14] van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 2715-9.
 [15] Simó R, Hernández C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy : therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* 2012 ; 96 : 1285-90.
 [16] Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 2741-8.
 [17] Campochiaro PA, Channa R, Berger BB, et al. Treatment of diabetic macular edema with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor : a phase I/II study. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 155 : 697-704.e1-e2.
 [18] Souied EH, Devin F, Mauguet-Fayssé M, et al. Treatment of exudative age-related macular degeneration with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor : a phase I/III study. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 158 : 724-32.e2.
 [19] Jain RK. Normalization of tumor vasculature : an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005 ; 307 : 58-62.
 [20] Sfikakis PP, Grigoropoulos V, Emfietzoglou I, et al. Infliximab for diabetic macular edema refractory to laser photocoagulation : a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, 32-week study. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 1523-8.
 [21] Slakter JS, Ciulla TA, Elman MJ, et al. Final results from a phase 2 study of squalamine lactate ophthalmic solution 0.2 % (OHR-102) in the Treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 56 : 4805.
 [22] Dugel PU, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. A randomized, dose-escalation study of subconjunctival and intravitreal injections of sirolimus in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 124-31.
 [23] Lois N, McCarter RV, O'Neill C, et al. Endothelial progenitor cells in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol* 2014 ; 5 : 44.
 [24] Pechan P, Rubin H, Lukason M, et al. Novel anti-VEGF chimeric molecules delivered by AAV vectors for inhibition of retinal neovascularization. *Gene Ther* 2009 ; 16 : 10-6.

Partie II

LES GRANDES ÉTIOLOGIES DES OEDÈMES MACULAIRES

Introduction : liste des étiologies

C. CREUZOT-GARCHER

L'œdème maculaire (OM) est un épaissement maculaire, résultat d'une accumulation de liquide dans la rétine autour de la fovéa. Il s'agit d'une affection non spécifique qui doit être considérée comme une réponse de la région maculaire à une modification de l'environnement. La baisse de vision est liée à l'altération fonctionnelle des cellules rétinienne et aux événements mis en œuvre pour répondre à celle-ci. Les causes d'œdème maculaire sont multiples, la plupart d'entre elles s'accompagnent d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR). L'atteinte préférentielle avec accumulation d'eau dans les couches plexiforme externe, nucléaire et plexiforme interne caractérise l'OM sur le plan histologique. Cette accumulation liquidienne peut se faire en intracellulaire et en extracellulaire et implique tout particulièrement les cellules de Müller. L'œdème intracellulaire sans altération des BHR s'accompagne d'un gonflement des cellules, lié à un trouble des transports ioniques avec augmentation du sodium (Na^+) intracellulaire. L'œdème extracellulaire est secondaire à une rupture des BHR interne (localisée au niveau des jonctions serrées des cellules endothéliales des vaisseaux rétiens) ou externe (jonctions entre les cellules de l'épithélium pigmentaire ou EP).

Les mouvements liquidien répondent alors à la loi de Starling qui prend en compte la pression hydrostatique et la pression osmotique des différents secteurs. La perméabilité capillaire et la compliance du tissu rétinien sont les autres facteurs qui concourent à limiter l'accumulation de liquide dans l'espace extracellulaire. On comprend alors l'influence des facteurs systémiques dans l'apparition de l'OM, notamment dans l'œdème maculaire diabétique (OMD), ou de la pression osmotique dans les OM liés aux occlusions veineuses. Toutefois, ces mécanismes initiaux s'accompagnent d'une sécrétion de médiateurs inflammatoires à la fois réactionnels à la pathologie mais également dans le but de réparer les altérations tissulaires et de la BHR. L'endothélium des vaisseaux et l'EP deviennent alors cibles et acteurs d'une réaction où médiateurs de l'inflammation et facteurs de croissance conjuguent leurs effets. La complexité de ces processus physiopathologiques explique le grand nombre d'affections oculaires ou systémiques qui peuvent se compliquer d'OM (encadré 7-1). Pour modifier la présentation habituelle, on peut également essayer d'évoquer les étiologies en fonction de l'âge de présentation (tableau 7-1) ou de leur caractère uni- ou bilatéral (tableau 7-2).

Encadré 7-1

Causes d'œdèmes maculaires

- Diabète
- Occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- Occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR)
- Uvéite
- Œdèmes maculaires postchirurgicaux dont le syndrome d'Irvine-Gass
- Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- Anomalies de l'interface vitréorétinien
- Purpura thrombopénique, toxémie gravidique et ischémie choroïdienne
- Macro-anévrisme
- Rétinopathie radique
- Angiomasose rétinienne
- Hémangiome choroïdien
- Mélanomes de la choroïde
- Métastases choroïdiennes
- Médicaments
- Hérédo-dégénérescences
- Télangiectasies maculaires
- Choriorétinites séreuses centrales et épithéliopathie rétinienne diffuse
- Maladie de Coats

Quelles sont les différentes causes d'œdèmes maculaires ?

Les affections listées dans l'encadré 7-1 peuvent entraîner un OM lors de leur évolution. Il est difficile de donner une répartition des causes d'OM puisque celle-ci dépend bien entendu de la fréquence de la maladie en cause : un OM complique très fréquemment une rétinopathie radique mais la pathologie d'origine reste rare. En

Tableau 7-1 – Survenue des œdèmes maculaires en fonction de l'âge (tendance préférentielle).

Âge de survenue	Enfant	Adulte jeune	Adulte > 50 ans
Diabète		+ Type 1 > type 2	+ Type 2
Occlusion veineuse rétinienne		+	+
Uvéite	Rare (arthrite chronique juvénile)	+	+
Œdème maculaire postchirurgical	Rare	+	+
Dégénérescence maculaire liée à l'âge			+
Anomalies interface vitréorétinien		Rare	+
Purpura thrombopénique		+	
Toxémie gravidique		+ Femme enceinte	
Ischémie choroïdienne			+
Macro-anévrisme			+ Femme
Rétinopathie radique	Rare	+ (moyenne 8 ans après irradiation)	+
Angiomatose rétinienne		+	
Hémangiome choroïdien		+ Homme	+
Mélanomes de la choroïde			+ Homme
Métastases choroïdiennes			+ Femme
Médicaments	Rare	+	+
Dystrophies rétiniennes héréditaires	+ Bilatéraux Avant toute hérédité autosomique dominante	+	
Télangiectasies maculaires		+ Type 1 Homme, unilatéral	+ Type 2 Bilatéral
Choriorétinites séreuses centrales et épithéliopathie rétinienne diffuse		+ Homme	+ Au stade chronique
Maladie de Coats	+ Garçon	+ Homme (forme de l'adulte)	

Tableau 7-2 – Présentation (préférentielle) uni- ou bilatérale des œdèmes maculaires.

Formes plus volontiers unilatérales	Formes plus volontiers bilatérales
Occlusion de la veine centrale de la rétine Occlusion de branche veineuse rétinienne Œdèmes maculaires postchirurgicaux dont le syndrome d'Irvine-Gass Dégénérescence maculaire liée à l'âge* Anomalies de l'interface vitréorétinien* Ischémie choroïdienne* Macro-anévrisme Rétinopathie radique Hémangiome choroïdien Mélanomes de la choroïde Métastases choroïdiennes Télangiectasies maculaires de type 1 Choriorétinites séreuses centrales et épithéliopathie rétinienne diffuse Maladie de Coats	Diabète Uvéite Purpura thrombopénique, toxémie gravidique Médicaments Hérédo-dégénérescences Télangiectasies maculaires de type 2 Angiomatose rétinienne

* Formes plus volontiers unilatérales mais peuvent être bilatérales plus ou moins symétriques.

revanche, le retentissement économique de l'OMD sur la société est très lourd en raison du nombre élevé de patients diabétiques dans le monde. Par ailleurs, les prévalence et incidence rapportées actuellement sont susceptibles de se modifier sous l'effet des pratiques de dépistage, de prévention et de traitement. L'effet observé récemment sur la prévalence de la cécité, après l'apparition des anti-angiogéniques, peut également, à un certain niveau, se manifester dans les OM accessibles à un traitement. Toutes les informations ci-dessous seront détaillées dans les chapitres correspondants.

■ ŒDÈMES MACULAIRES DIABÉTIQUES

(voir chapitre 8)

En 2014, la prévalence mondiale du diabète était estimée à 9 % chez les adultes âgés de 18 ans et plus, soit plus de 350 millions de personnes dans le monde. L'OMD représente ainsi la principale cause d'OM dans la pratique ophtalmologique. Cette complication oculaire sévère est le principal responsable de la baisse d'acuité visuelle chez le patient diabétique avec la rétinopathie diabétique proliférante. L'OMD représente, à lui seul, la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans. Son incidence est directement liée à la durée du diabète et au degré de rétinopathie diabétique (RD) : ainsi un patient diabétique de type 1 diagnostiqué avant 30 ans voit le risque d'OM passer de 0 % avant 5 ans à 29 % au bout de 20 ans ou plus. L'identification de zone de diffusion localisée à partir de micro-anévrysmes (OM focal) est souvent associée à une atteinte diffuse à partir des capillaires rétinien dilates (fig. 7-1). Toutefois, cette distinction « focale » et « diffuse » n'est pas constamment retenue dans la littérature qui considère d'avantage l'épaississement rétinien de façon globale. La particularité de l'OMD est d'être très dépendant des facteurs systémiques (équilibre du diabète et tension artérielle essentiellement).

Les prévalences de l'OMD dans la littérature ont varié au cours des trente dernières années, tant en raison des critères différents retenus pour diagnostiquer l'OMD, qu'en raison de l'amélioration des méthodes de dépistage et de traitement de l'OMD et de la RD. La plupart des études s'appuient sur l'analyse des rétinophotographies en couleurs et l'arrivée des premières études reposant sur l'*optical coherence tomography* (OCT) va peut-être modifier ces données. La prévalence de l'œdème maculaire cliniquement significatif (OMCS) – soit un œdème maculaire présent dans les 500 µ

centraux – est passée de 10 % en 1980 à 5 % dans les années 1990 puis environ 3 % dans les années 2000, alors que dans le même temps, on assiste à une augmentation très importante du nombre de patients diabétiques. Toutefois, cette décroissance rapportée dans les pays industrialisés cache une disparité selon le niveau socio-économique des patients mais probablement aussi d'autres facteurs encore méconnus, notamment génétiques.

■ ŒDÈMES MACULAIRES LORS DES OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES (voir chapitre 9)

On dénombre dans le monde plus de 16 millions de patients souffrant d'occlusion veineuse rétinienne (OVR) avec 2,5 millions d'occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR) et 14 millions d'occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR). Les occlusions veineuses constituent donc la deuxième grande cause d'OM avec 40 000 nouveaux cas d'OVR et 26 000 cas d'OM liés à cette étiologie en France chaque année. Ces pathologies sont toutefois certainement sous-diagnostiquées quand elles sont limitées à l'atteinte d'une branche sans baisse de la vision. L'OM apparaîtrait dans 28 % des cas pour les OBVR et 39 % des cas pour les OVCR (fig. 7-2). Les OVR s'accompagnent d'une baisse d'acuité visuelle dans 12 % des cas avec 15 ans de suivi.

Une composante ischémique se surajoute parfois modifiant encore le pronostic. L'OM survient dans environ 30 % des OVCR non ischémiques. Le pronostic d'un OM survenant lors d'une OBVR est toutefois de meilleur pronostic avec un taux de résolution spontanée élevé (de l'ordre de 30 % environ). Il est probable que la modification des pratiques, avec un traitement de l'œdème souvent initié de façon plus précoce, s'accompagnera d'une diminution de la baisse d'acuité visuelle liée à l'OM des OVR dans les années à venir.

■ PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES

(voir chapitre 10)

Les uvéites constituent la cause d'OM dans laquelle l'inflammation joue un rôle central. Il s'agit d'une complication fréquente des uvéites qui peut persister même si l'affection générale est contrôlée. Les uvéites peuvent apparaître à tout âge de la vie mais touchent avant tout l'adulte jeune. Avec une prévalence de l'ordre

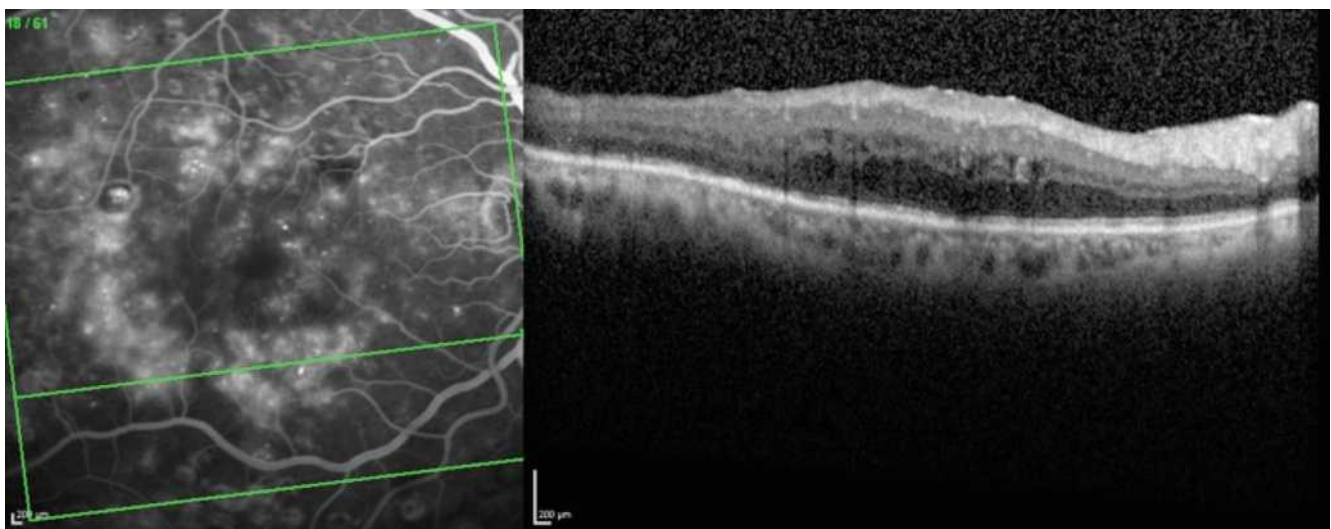


Fig. 7-1 Angiographie à la fluorescéine couplée à l'OCT montrant un OM en rapport avec une diffusion à partir de micro-anévrysmes et des capillaires rétinien chez un patient présentant une rétinopathie non proliférante modérée.

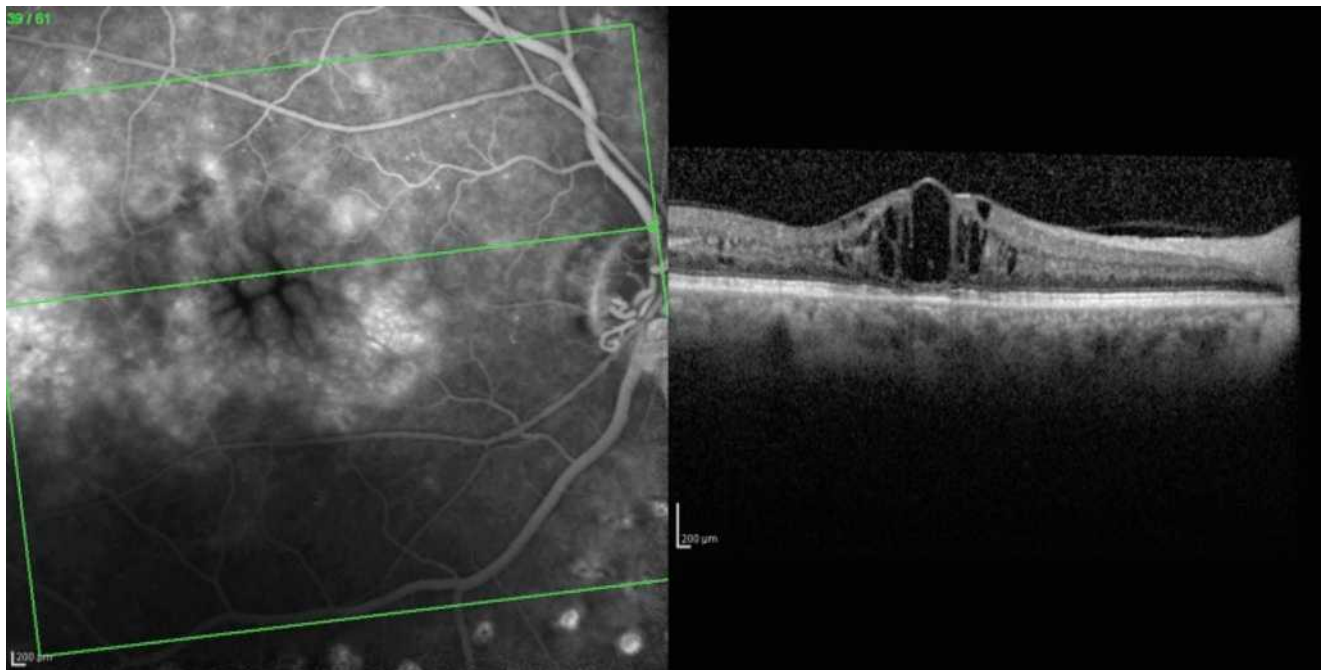


Fig. 7-2 Angiographie à la fluorescéine couplée à l'OCT montrant un OM cystoïde compliquant une OVCR.

de 38 cas pour 100 000 personnes, on peut estimer qu'environ 20 000 personnes sont porteuses d'une uvéite en France. Vingt-sept pour cent des patients vont présenter une baisse de vision liée à un OM mais cette complication est très variable selon la maladie d'origine : si l'OM peut compliquer toutes les uvéites, les principales causes d'OM sont les uvéites intermédiaires et postérieures, mais également certaines uvéites antérieures non granulomateuses associées au HLA-B27 (*human leucocyte antigen B27*).

■ ŒDÈMES MACULAIRES POSTCHIRURGICAUX : SYNDROME D'IRVINE-GASS (voir chapitre 11)

On parle d'œdème postchirurgical entre 1 et 4 mois après chirurgie, l'œdème rentrant dans la catégorie chronique au-delà de 6 mois. La prévalence de l'OM postchirurgical varie de 0,2 à 50 % selon les modalités utilisées pour le mettre en évidence et le délai postchirurgical. Alors que l'examen biomicroscopique l'identifie dans 0,2 % des cas, l'angiographie montre un OM sans baisse de vision dans plus de 25 % des cas et les techniques d'OCT dans environ 5 % des cas (fig. 7-3). Avec le temps, ce taux diminue puisque seuls 3 % des patients présentent un OM angiographique à 12 mois postopératoires.

L'amélioration des techniques s'est sans aucun doute accompagnée d'une diminution de sa prévalence depuis les chirurgies en intracapsulaire. Sa fréquence réelle est largement sous-évaluée, car il ne s'accompagne d'aucune manifestation dans la plupart des cas. Seuls 1 % des patients ressentiraient une sensation de baisse visuelle. Environ 90 % des OM postchirurgicaux s'améliorent spontanément. En revanche, une complication peropératoire augmente fortement ce risque à 35 % en cas de rupture capsulaire par exemple. Enfin, la conjonction de deux situations favorisant l'OM (comme le diabète) augmente ce taux d'OM d'autant plus que l'état rétinien n'a pas été préalablement traité. Les pathologies chirurgicales rétinienues peuvent également se compliquer d'OM avec survenue d'environ 10 % d'OM dans les suites de décollements de rétine soulevant

la macula, ce chiffre étant assez stable dans le temps. La meilleure connaissance des facteurs de risque, comme le diabète, justifie les traitements préventifs (par injection intravitréenne par exemple) susceptibles de limiter cette complication.

■ ŒDÈMES MACULAIRES LORS DE LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (voir chapitre 12)

Un œdème maculaire peut compliquer une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme exsudative. Il survient généralement en association avec un décollement séreux rétinien d'autant plus qu'il a été prolongé et que la néovascularisation était rétrofovéolaire. L'apparition de la composante exsudative bien visible sur l'OCT est devenue synonyme de récurrence. Toutefois, il faut distinguer les logettes intrarétiniennes, signe de récurrence de la DMLA, des petits kystes involutionnels sans pronostic défavorable marquant simplement une forme de cicatrisation de la lésion néovasculaire (fig. 7-4).

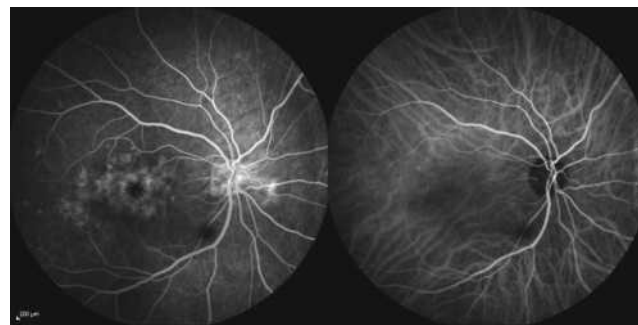


Fig. 7-3 Angiographie à la fluorescéine (à gauche) montrant un OM cystoïde associé à un œdème papillaire dans le cadre d'un syndrome d'Irvine-Gass. L'angiographie au vert d'indocyanine est normale (à droite).

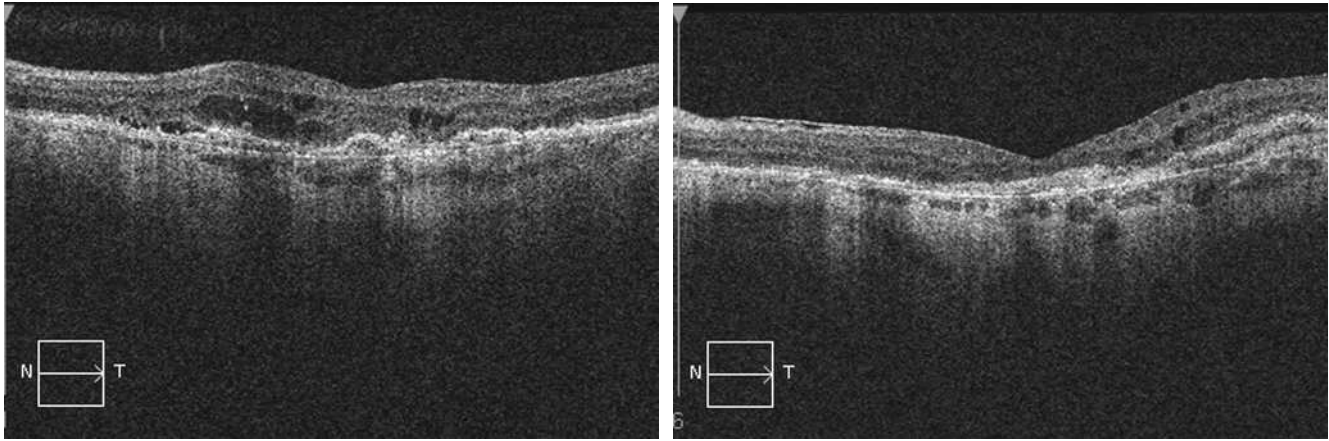


Fig. 7-4 Logettes intrarétiniennes chez un patient présentant une DMLA exsudative suivie dans le cadre d'un protocole « treat and extend ».

a. Logettes intrarétiniennes associées à un décollement sous-rétinien signant la récurrence de l'exsudation. b. Aspect de petites logettes résiduelles sans signe de reprise évolutive.

■ ŒDÈMES MACULAIRES SURVENANT LORS DES ANOMALIES DE L'INTERFACE VITRÉORÉTINIEN (voir chapitre 13)

Les membranes épitréiniennes induisent une rétraction superficielle de la rétine. L'OM est lié à plusieurs mécanismes intriqués associant une distorsion des vaisseaux rétinien responsables de la fuite liquidienne, une altération du flux capillaire et une perte d'adhésion de la rétine sur l'EP limitant les capacités de ce dernier à pomper les fluides. Cette situation est encore plus marquée dans les aspects de traction vitréomaculaire, la survenue du décollement du vitré pouvant permettre la disparition de l'œdème. L'épaississement rétinien constant dans une membrane ou un syndrome de traction vitréomaculaire peut s'améliorer après ablation de la membrane épitréinienne (MER) et d'une éventuelle limitante interne rétractée, mais se compliquer secondairement d'un œdème maculaire post-chirurgical. Cette complication est également plus marquée en cas de facteurs de risque lors des membranes secondaires par exemple.

■ ŒDÈMES MACULAIRES LIÉS À DES CAUSES VASCULAIRES (voir chapitre 14-1)

En dehors des pathologies avec altération des vaisseaux mentionnés ci-dessus, différentes maladies avec atteintes vasculaires peuvent s'accompagner d'OM. Ces pathologies regroupent différentes étiologies cumulant, à des degrés divers, facteurs vasculaires systémiques et locaux, ischémie rétinienne et proliférations vasculaires. On y rassemble les étiologies comme le purpura thrombopénique, la toxémie gravidique et l'ischémie choroïdienne, les angiomatoses rétinienues ainsi que les macro-anévrismes.

■ ŒDÈMES MACULAIRES LIÉS À DES TUMEURS (voir chapitres 14-2 et 14-3)

Les OM peuvent également survenir lors des pathologies tumorales que sont les hémangiomes choroïdiens, les mélanomes de la choroïde et les métastases. Ils compliquent soit la pathologie d'origine, soit les traitements employés pour les traiter dans le cadre de la rétinopathie radique. L'ischémie rétinienne associée est souvent responsable de leur sévérité.

■ ŒDÈMES MACULAIRES LIÉS À DES PRISES MÉDICAMENTEUSES (voir chapitre 14-7)

On distingue les OM liés à des instillations locales et les OM liés à des traitements systémiques. Ces derniers sont souvent transitoires et cèdent à l'arrêt du traitement mais leur identification précoce est indispensable.

■ ŒDÈMES MACULAIRES LIÉS AUX HÉRÉDO-DÉGÉNÉRESCENCES ET TÉLANGIECTASIES MACULAIRES (voir chapitres 14-4 et 15-5)

L'OM est une cause fréquente de baisse de vision chez le patient atteint de rétinopathie pigmentaire (RP) et l'apparition d'un OM maculaire bilatéral chez un patient jeune doit faire évoquer une RP débutante. Les télangiectasies maculaires de type 1 constituent une forme clinique d'OM unilatéral radicalement différente de l'atrophie maculaire finale rencontrée dans les télangiectasies de type 2 (fig. 7-5).

■ ŒDÈMES MACULAIRES LIÉS AUX CHORIORÉTINITES SÉREUSES CENTRALES, AUX ÉPITHÉLIOPATHIES RÉTINIENNES DIFFUSES ET À LA MALADIE DE COATS (voir chapitres 14-6 et 14-8)

Ces OM surviennent volontiers chez le sujet jeune et sont associés à des phénomènes exsudatifs variés (fig. 7-6).

■ Faux œdèmes (voir chapitre 15)

Certaines situations s'accompagnent d'une véritable dilacération des couches rétinienues en association avec un mécanisme tractionnel, de probables altérations de la circulation choroïdienne ou des anomalies

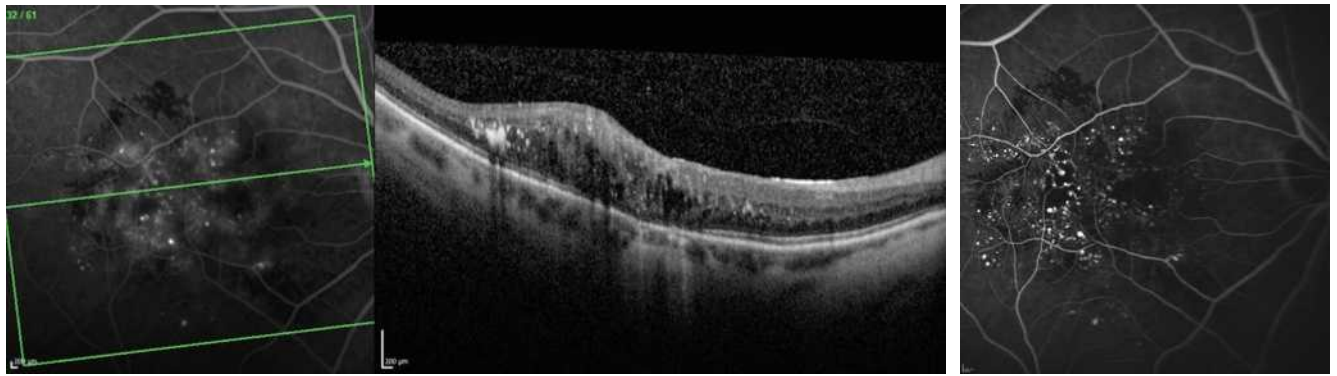


Fig. 7-5 a, b. Angiographie à la fluorescéine couplée à l'OCT montrant des dilatations anormales des capillaires périfovéolaires associées à un OM dans le cadre de télangiectasies maculaires de type 1. a | b

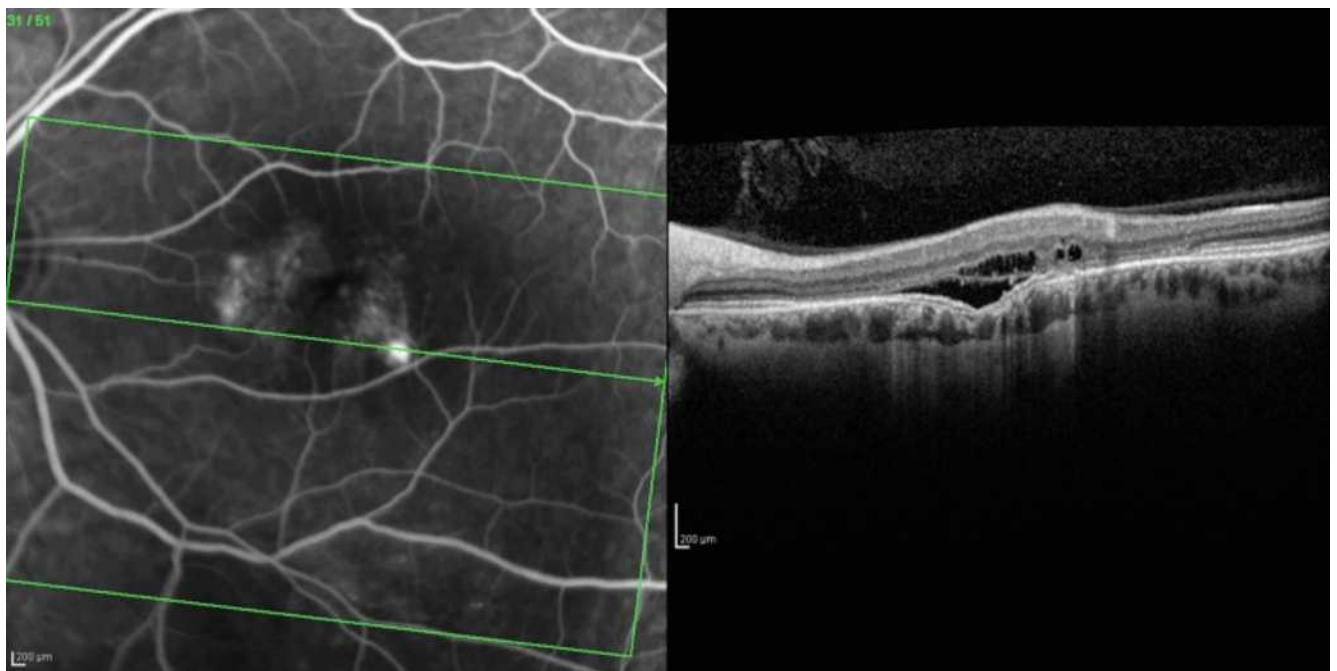


Fig. 7-6 Angiographie à la fluorescéine couplée à l'OCT retrouvant un OM avec diffusion de fluorescéine en regard d'un point de fuite dans le cadre d'une choriorétinopathie séreuse centrale.

héréditaires ou embryologiques. Ces affections ne s'accompagnent pas réellement d'atteinte de la BHR mais vont se traduire par une augmentation de l'épaisseur de la rétine et à ce titre sont à situer plutôt dans les limites de l'œdème. Ces situations regroupent :

- les affections du myope fort comprenant le schisis du myope fort, les aspects de macula bombée et les dysversions papillaires ;
- les anomalies héréditaires ou du développement regroupant le rétinosischisis lié à l'X et autres hérédo-dégénérescences et les fossettes colobomateuses de la papille ;

– les œdèmes maculaires microkystiques : la finesse des explorations par OCT a permis la mise en évidence des pseudo-kystes maculaires dont on a longtemps pensé qu'ils étaient limités à la population des patients porteurs de neuropathie, mais dont on sait maintenant qu'ils sont très probablement non spécifiques d'une affection donnée sans que l'on connaisse réellement leur signification.

Œdème maculaire diabétique

COORDONNÉ PAR P. MASSIN

1 – ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE, FACTEURS DE RISQUE

C. DELCOURT, M.-N. DELYFER

L'essentiel

- ▶ L'intensification de la prise en charge des facteurs de risque systémiques a permis de réduire significativement la prévalence et l'incidence de l'œdème maculaire diabétique dans les pays industrialisés. Dans ces pays, la prévalence de l'œdème maculaire cliniquement significatif est de l'ordre de 3 %.
- ▶ La prévalence de l'œdème maculaire diabétique est plus élevée dans les populations d'origine africaine, vivant dans les pays industrialisés, et latino-américaine.
- ▶ Les principaux facteurs de risque de l'œdème maculaire diabétique sont la durée du diabète, le mauvais contrôle du diabète et de la tension artérielle.

La rétinopathie diabétique est l'une des principales causes de cécité dans le monde, tout particulièrement chez les adultes en âge de travailler. Les deux principales formes de rétinopathie diabétique menaçant la vision sont l'œdème maculaire diabétique (OMD) et la rétinopathie diabétique sévère (incluant la rétinopathie proliférante). L'OMD représente à lui seul la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans [1]. Malgré l'augmentation constante de la prévalence du diabète au niveau mondial, les connaissances épidémiologiques concernant la fréquence et les facteurs de risque de l'OMD restent limitées, même si le nombre d'études épidémiologiques dans ce domaine a nettement augmenté depuis une quinzaine d'années.

Prévalence et incidence de l'œdème maculaire diabétique

Les premières études épidémiologiques ont principalement été conduites dans des populations d'origine européenne, au sein des pays industrialisés (États-Unis, Europe, Australie). Nous présentons dans le tableau 8-1 les principales études menées depuis le début des années 1990. Il existe quelques études antérieures, mais la méthodologie pour la classification de l'OMD, ainsi que pour la prise en charge du diabète, les rend peu comparables aux études ultérieures et nous ne les avons pas incluses dans ce tableau.

Tableau 8-1 – Prévalence de l'œdème maculaire diabétique chez les personnes d'origine européenne (études en population, diagnostic photographique).

Étude [référence]	Type d'étude Pays, période d'étude	Nombre de diabétiques Type de diabète	Définition	Prévalence
Beaver Dam Eye Study [2]	Population générale (≥ 43 ans) États-Unis, 1988–1990	445 (435 avec photos interprétables) Type 2 Connu : 395 ; nouvellement diagnostiqué : 50	OM	3,0 %
EDRS, Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme [3]	Population générale Royaume-Uni, 1992	775 Types 1 et 2	OMCS	6,1 %
Liverpool Diabetic Eye Study [4]	Échantillon représentatif de diabétiques Royaume-Uni, 1992–1994	395 (357 avec photos interprétables) Types 1 et 2	OMCS	6,4 %
Blue Mountains Study [5]	Population générale (≥ 49 ans) Australie, 1992–1994	256 (253 avec photos interprétables) Types 1 et 2 Connu : 214 ; nouvellement diagnostiqué : 39	OMCS	4,3 %
Visual Impairment Project (VIP) [6]	Population générale (≥ 40 ans) Australie, 1992–1996	234 Types 1 et 2	OMCS	5,6 %
Casteladaccia Eye Study [7]	Population générale (≥ 40 ans) Italie, 2004	132 Types 1 et 2	OMCS	7,6 %
Arhus County [8]	Échantillon représentatif de patients diabétiques du comté d'Arhus Danemark, 2000	378 Type 2	OMCS	5,3 %
AGES-R [9]	Population générale (≥ 67 ans) Islande, 2002–2006	516 Types 1 et 2	OMCS	1,0 %
AusDiab, Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study [10]	Population générale (≥ 25 ans) Australie, 2002	333 Type 2	OM	3,3 %
MESA, Multi Ethnic Study of Atherosclerosis [11]	Sujets indemnes de maladie cardiovasculaire. Cohorte prospective États-Unis, 2002–2006	153 Types 1 et 2	OM OMCS	2,7 % 2,0 %
NHANES [12]	Population générale (≥ 40 ans) États-Unis, 2005–2008	1038* Types 1 et 2	OM	2,6 %
Tromso Eye Study [13]	Population générale (≥ 45 ans) Norvège, 2007–2008	514 Types 1 et 2	OM	3,9 %

* Nombre total de sujets dans l'étude (le nombre de sujets d'origine européenne n'est pas précisé).
OM : œdème maculaire ; OMCS : œdème maculaire cliniquement significatif.

Nous nous sommes ainsi concentrés sur les études portant sur des échantillons représentatifs des diabétiques (issus de la population générale ou d'échantillons représentatifs de médecins traitant le diabète) ayant utilisé un diagnostic photographique de l'OMD, ce qui constitue la méthode de référence pour la classification de l'OMD. La plupart des études existantes ont utilisé la classification de l'Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) ou des méthodes qui en sont dérivées. Certaines études distinguent l'œdème maculaire (OM ; généralement défini sur les clichés en couleurs par la présence d'exsudats ou de traces de photocoagulation focale) de l'œdème maculaire cliniquement significatif (OMCS ; si l'œdème maculaire est présent dans les 500 μ centraux). On peut noter que la plupart des études concernent moins de 500 sujets, seule une étude porte sur plus de 1 000 sujets.

Chez les diabétiques d'origine européenne, la prévalence de l'OMCS était d'environ 5 % dans les années 1990, ce qui était inférieur aux prévalences rapportées dans les années 1980 (environ 10 % dans la Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy [14]). Elle a clairement baissé depuis l'an 2000, se situant autour de 3 % (entre 1,0 et 3,9 % selon les études). Cette baisse de la prévalence de l'OMD depuis l'an 2000 a été confirmée dans une analyse groupant 35 études portant sur plus de 22 000 participants [15]. Les taux de prévalence apparaissent assez homogènes dans les différents pays industrialisés, qu'il s'agisse des États-Unis, des pays européens ou de l'Australie. Cette baisse de la prévalence

de l'OMD dans les pays industrialisés est très probablement à mettre en rapport avec une meilleure prise en charge du diabète, notamment suite à la publication, dans les années 1990, d'études d'intervention ayant montré le bénéfice de l'intensification du contrôle glycémique, tensionnel et lipidique. De nouveaux appareils et médicaments, ainsi que des programmes de dépistage et d'éducation thérapeutique ont ainsi permis une nette amélioration de ces paramètres dans la population diabétique, se traduisant notamment par une réduction de la prévalence de l'OMD et de la rétinopathie diabétique.

La situation apparaît beaucoup plus préoccupante dans les autres groupes ethniques, qu'il s'agisse de minorités ethniques de pays développés ou d'autres continents (tableau 8-2). La grande majorité des études dans ces groupes ethniques ont été conduites après 2000, motivées par la forte augmentation de la prévalence du diabète dans ces populations. Ainsi, aux États-Unis, les diabétiques d'origine africaine présentent des prévalences de l'OMD nettement plus élevées (8 à 11 %) que les diabétiques d'origine européenne (2 à 3 %) [11, 12]. Une prévalence élevée de l'OMD a également été rapportée chez les Antillais de la Barbade [16]. En revanche, il n'existe aucune donnée fiable concernant la prévalence de l'OMD en Afrique. Les diabétiques d'origine latino-américaine semblent également présenter de fortes prévalences d'OMD, qu'ils vivent aux États-Unis (5 à 10 %) [11, 12, 17, 18], ou au Mexique où une prévalence de 19,9 % a été rappor-

Tableau 8-2 – Prévalence de l'œdème maculaire diabétique chez les personnes d'autres origines (études en population, diagnostic photographique).

Étude [référence]	Type d'étude Pays, période d'étude	Nombre de diabétiques Type de diabète	Origine ethnique	Définition	Prévalence
Barbados Eye Study [16]	Population générale (40–84 ans) Barbados (Antilles), 1988–1992	636 Types 1 et 2	Africain-Américain	OMCS	8,6 %
Proyecto VER [17]	Échantillon de sujets hispaniques (≥ 40 ans) États-Unis, 1997–1999	1044 Types 1 et 2	Latino-Américain	OM OMCS	7,4 % 5,1 %
LALES [18]	Échantillon de Latino- Américains (≥ 40 ans) États-Unis, 2000–2003	1263 Types 1 et 2	Latino-Américain	OM OMCS	10,4 % 6,2 %
MESA, Multi Ethnic Study of Atherosclerosis [11]	Sujets indemnes de maladie cardiovasculaire. Cohorte prospective États-Unis, 2002–2006	289 Africains- Américains	Africain-Américain	OM OMCS	11,1 % 7,5 %
		235 Latino-Américains	Latino-Américain	OM OMCS	10,7 % 6,9 %
		101 Asiatiques- Américains Type 1 et 2	Asiatique-Américain	OM OMCS	8,9 % 3,0 %
Singapore Malay Eye Study [19]	Population générale (40–80 ans) 2004–2006	757 Types 1 et 2 Nouvellement diagnostiqué : 92	Asiatique	OM OMCS	5,7 % 3,0 %
NHANES [12]	Population générale (≥ 40 ans) États-Unis, 2005–2008	1038* Types 1 et 2	Africain-Américain Latino-Américain	OM OM	8,4 % 5,1 %
Beijing Eye Study [20]	Population générale (≥ 45 ans) Chine, 2006	381 Types 1 et 2 Connu : 251 ; nouvellement diagnostiqué : 130	Asiatique	OMCS	4,0 %
Handan Eye Study [21]	Population générale (≥ 30 ans) Chine rurale, 2006–2007	387 Types 1 et 2 Connu : 140 ; nouvellement diagnostiqué : 247	Asiatique	OM OMCS	5,2 % 3,5 %
Singapore Indian Eye Study [22]	Échantillon de migrants d'origine indienne Singapour, 2007–2009	1261 Types 1 et 2	Asiatique	OM OMCS	7,2 % 4,5 %
National Indigenous Eye Health Survey [23]	Échantillon représentatif d'indigènes australiens Australie, 2008	394 Types 1 et 2	Indigène australien	OMCS	8,9 %
KNHANES [24]	Population générale (> 40 ans) Corée du Sud, 2008–2011	1678 Types 1 et 2 Connu : 1323 ; nouvellement diagnostiqué : 355	Asiatique	OM OMCS	2,8 % 1,6 %
RAAB Chiapas [25]	Population générale (≥ 50 ans) Mexique	347 Types 1 et 2	Latino-Américain	OM	19,9 %
SN-DREAMS [26]	Population générale (≥ 40 ans) Inde	1190 Types 1 et 2 Connu : 865 ; nouvellement diagnostiqué : 325	Asiatique	OMCS	2,1 %

* Nombre total de sujets dans l'étude (le nombre de sujets par ethnie n'est pas précisé).

tée [25]. La prévalence de l'OMD apparaît également élevée dans une étude chez les aborigènes australiens [23]. Dans les populations asiatiques, la prévalence de l'OMD est de l'ordre de 3 à 5 % dans la majorité des études, qu'il s'agisse de populations vivant dans leur pays d'origine (Chine, Inde, Singapour) [19–21, 26] ou aux États-Unis [11]. La prévalence apparaît plus faible dans une étude réalisée en Corée du Sud (1,6 % pour l'OMCS), rejoignant celle des diabétiques d'origine européenne [24].

Les quelques études ayant estimé l'incidence de l'OMD montrent des résultats similaires : incidence plus faible après l'an 2000 et plus élevée chez les Latino-Américains que chez les diabétiques d'origine européenne (tableau 8-3).

Ces différences de prévalences de l'OMD entre groupes ethniques ont probablement des origines multiples [34]. Ainsi, la prise en charge du diabète est très probablement de moins bonne qualité dans les pays à revenus faible et moyen que dans les pays

Tableau 8-3 – Incidence de l'œdème maculaire diabétique.

Étude [référence]	Type d'étude Pays, période	Nombre de diabétiques Type de diabète	Origine ethnique	Incidence de l'œdème maculaire diabétique
WESDR [27, 28]	Échantillon représentatif de diabétiques, États-Unis, 1979–1980	919 diagnostiqués avant 30 ans 1 121 diagnostiqués après 30 ans	Européen	Incidence à 10 ans : OM : de 13,9 % chez les non-insulino-traités à 25,4 % chez les insulino-traités Incidence à 25 ans : OMCS : 17 % chez les diabétiques de type 1
Liverpool Diabetic Eye Study [29]	Échantillon représentatif de diabétiques de type 2 Royaume-Uni, 1991–1999	4770 Type 2	Européen	Incidence à 5 ans : OMCS : de 3,2 % chez les diabétiques sans rétinopathie à l'inclusion à 43,8 % chez ceux ayant une rétinopathie préproliférative
Liverpool Diabetic Eye Study [30]	Échantillon représentatif de diabétiques de type 1 Royaume-Uni, 1991–1999	501 Type 1	Européen	Incidence à 5 ans : OMCS : 3,2 %
Visual Impairment Project [31]	Population générale (≥ 40 ans) Australie, 1992–1994	121 Types 1 et 2	Européen	Incidence à 5 ans : OMCS : 8,0 % (IC 95 % : 2,7–13,3)
AusDiab, Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study [32]	Population générale (≥ 25 ans) Australie, 2002	144 avec diabète connu	Européen	Incidence à 5 ans : OM : 4,8 %
LALES [33]	Échantillon de Latino- Américains (≥ 40 ans) États-Unis, 2000–2003	699 Types 1 et 2	Latino-américain	Incidence à 4 ans : OM : 12,6 % (IC 95 % : 9,0–16,2) OMCS : 7,2 % (IC 95 % : 5,2–9,1)

IC : intervalle de confiance.

à haut revenu. Dans ces derniers, les minorités ethniques représentent en général des groupes de population défavorisés, ayant un moins bon accès aux soins. Mais ces différences semblent persister après ajustement sur la qualité de la prise en charge (notamment contrôle glycémique et tensionnel), suggérant que d'autres facteurs pourraient intervenir [34]. Ainsi, des différences génétiques et épigénétiques pourraient également expliquer une plus grande susceptibilité de certains diabétiques à développer une rétinopathie et notamment un OM.

Facteurs de risque de l'œdème maculaire du diabétique

Les facteurs de risque majeurs de l'OMD sont le type et la durée d'évolution du diabète, la qualité du contrôle glycémique et l'hypertension artérielle et la sévérité de la rétinopathie diabétique (tableau 8-4). Ainsi, la prévalence et l'incidence de l'OMD sont plus élevées chez les diabétiques de type 1 et chez les diabétiques insulino-traités [15, 27]. Le risque d'OMD est multiplié par plus de 4 après 20 ans de diabète, ainsi que pour des valeurs d'HbA1c supérieures à 9 % par rapport aux valeurs inférieures ou égales à 7 % [15]. Ce risque est multiplié par 2 chez les diabétiques hypertendus [15]. Le rôle central du contrôle glycémique et tensionnel a été confirmé dès les années 1990 par de grandes études d'intervention comme le Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) aux États-Unis et la United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Ces facteurs étant également prédominants pour la rétinopathie diabétique, il existe un lien fort entre la survenue d'un OM et la sévérité de la rétinopathie [29].

La dyslipidémie (notamment une élévation du cholestérol plasmatique) est également associée à une augmentation du risque d'OMD, dans des proportions plus modestes (multiplication

Tableau 8-4 – Facteurs de risque de l'œdème maculaire diabétique.

Facteur de risque	Niveau de preuve
Origine ethnique	Robuste
Diabète de type 1	Robuste
Durée du diabète	Robuste
Sévérité de la rétinopathie diabétique	Robuste
Hyperglycémie	Robuste, confirmé par des essais randomisés de grande taille
Hypertension artérielle	Robuste, confirmé par des essais randomisés de grande taille
Dyslipidémie	Robuste, partiellement confirmé par des essais randomisés
Grossesse	Robuste pour la rétinopathie diabétique, moins étudié en relation avec l'OMD
Chirurgie oculaire	Robuste
Apnée du sommeil	Limité, peu d'études disponibles
Glitazones	Limité, peu d'études disponibles

par 1,5 environ) [15]. Un essai randomisé a montré une diminution de 31 % du risque de traitement par laser pour OM chez les patients traités par fénofibrate par rapport à un placebo [35]. Deux études de moins grande envergure ont également montré un effet protecteur des statines qui reste à préciser [36].

Ces facteurs systémiques font l'objet d'une prise en charge intensive (contrôle régulier, adaptation des traitements antidiabétiques, anti-hypertensifs et hypolipémiants) afin de normaliser le mieux possible ces paramètres. Cette prise en charge intensive, aujourd'hui répandue, est très probablement responsable de la baisse de prévalence de l'OMD dans les pays industrialisés ces 20 dernières années.

De nombreux autres facteurs de risque généraux ont été étudiés, tels que la néphropathie, l'anémie, les apnées du sommeil,



les glitazones et la grossesse. Ces facteurs de risque restent discutés, car les résultats des études sont parfois discordants [36]. La néphropathie diabétique est une complication microvasculaire bien connue chez les diabétiques. Elle se caractérise par une diminution de la filtration glomérulaire et une micro-albuminurie. L'hypoprotidémie induite est responsable d'une diminution de la pression oncotique qui favorise les œdèmes tissulaires. Plusieurs études ont ainsi montré une association positive entre micro-albuminurie et OMD, indépendamment des facteurs de risque communs à ces complications (notamment durée du diabète, contrôle glycémique, tension artérielle), mais d'autres à l'inverse ne retrouvent pas cette association qui reste donc discutée. Le traitement par hémodialyse a également été avancé comme pouvant influencer l'épaisseur rétinienne en OCT, mais là encore, les résultats sont divergents selon les études [36].

L'anémie a également été évoquée comme pouvant influencer la survenue de l'OMD. Elle est souvent associée à l'hypertension artérielle et à la néphropathie diabétique et, à ce titre, rarement considérée comme un potentiel facteur de risque indépendant d'OMD. Une étude indienne prospective, conduite sur deux années, a cependant démontré une association positive entre anémie et OMD. Ce résultat semble corroboré par l'effet bénéfique de l'érythropoïétine sur l'OMD dans de petites séries de cas [36].

Les apnées du sommeil semblent très fréquemment associées à l'OMD. En effet, quelques études ont rapporté que presque 50 % des patients présentant un OMD font des apnées du sommeil [36]. Elles pourraient aggraver l'OMD en causant une hypoxie, une hypercapnie (augmentation du dioxyde de carbone dans le sang), ainsi qu'une hypertension. Cependant, seule une étude interventionnelle, ayant inclus peu de patients, a montré une amélioration modérée de l'acuité visuelle mais pas de l'OM.

La prescription de glitazones semblerait favoriser l'apparition de l'OMD chez certains patients mais là encore, toutes les études ne convergent pas vers les mêmes résultats [36].

La progression de la rétinopathie diabétique au cours de la grossesse est bien connue ; l'aggravation du risque d'OMD a été moins étudiée mais semble associée à la survenue d'une hypertension gravidique [36].

Enfin, d'autres facteurs de risque généraux ont également été avancés tels que la consommation d'alcool, l'obésité, l'hypothyroïdie, l'inflammation, la dysfonction endothéliale ou, plus récemment, la déficience en vitamine D. Toutefois, les résultats des études concernant ces potentiels facteurs de risque sont partiellement incohérents et aucun d'entre eux n'a un rôle vraiment démontré aujourd'hui dans la pathogénie de l'OMD.

Un facteur de risque d'OMD non systématique reste essentiel à considérer : il s'agit de la survenue ou de l'aggravation d'un OMD dans les suites d'une chirurgie oculaire, notamment de la cataracte [37]. Les patients diabétiques présentent de manière très fréquente un épaississement maculaire significatif dans les suites de chirurgie de la cataracte, pouvant être associé à une perte de vision significative à 1 mois avec récupération incomplète à 3 mois postopératoires. Cette situation semble d'autant plus marquée que la durée d'évolution du diabète est importante (> 10 ans) et qu'il existe une insulino-dépendance.

Conclusion

Les progrès effectués dans la prise en charge du diabète au cours des 20 dernières années (notamment traitement intensif de l'hyperglycémie et de l'hypertension) ont permis une diminution de la prévalence de l'OMD chez les diabétiques d'origine européenne. La situation apparaît beaucoup plus préoccupante, notamment

chez les minorités d'origine africaine et latino-américaine des pays développés. Les diabétiques asiatiques pourraient également avoir un risque d'OMD légèrement supérieur à celui des diabétiques d'origine européenne. Au total, le nombre de cas d'OMD est certainement amené à augmenter dans les prochaines années, en raison de l'augmentation de la prévalence du diabète, notamment dans les populations non européennes.

On peut regretter que les études épidémiologiques actuelles ne prennent pas encore en compte le diagnostic de l'OMD par tomographie à cohérence optique. En effet, cette technique d'imagerie a révolutionné le diagnostic et le traitement de l'OMD. Sa prise en compte dans les études épidémiologiques pourrait conduire à une révision non négligeable des estimations des taux de prévalence de l'OMD.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema : pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2653-64.
- [2] Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 58-62.
- [3] Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Eye* 2002 ; 16 : 140-5.
- [4] Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, Harding SP. Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population : the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye (Lond)* 1999 ; 13 (Pt 2) : 160-5.
- [5] Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 406-11.
- [6] McKay R, McCarty CA, Taylor HR. Diabetic retinopathy in Victoria, Australia : the Visual Impairment Project. *Br J Ophthalmol* 2000 ; 84 : 865-70.
- [7] Giuffrè G, Lodato G, Dardanoni G. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in adult and elderly subjects : The Casteldaccia Eye Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004 ; 242 : 535-40.
- [8] Hove MN, Kristensen JK, Lauritzen T, Bek T. The prevalence of retinopathy in an unselected population of type 2 diabetes patients from Arhus County, Denmark. *Acta Ophthalmol Scand* 2004 ; 82 : 443-8.
- [9] Gunnlaugsdottir E, Halldorsdottir S, Klein R, et al. Retinopathy in old persons with and without diabetes mellitus : the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik Study (AGES-R). *Diabetologia* 2012 ; 55 : 671-80.
- [10] Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1731-7.
- [11] Wong TY, Klein R, Islam FM, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 141 : 446-55.
- [12] Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2014 ; 132 : 1334-40.
- [13] Bertelsen G, Peto T, Lindekleiv H, et al. Tromso eye study : prevalence and risk factors of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2013 ; 91 : 716-21.
- [14] Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984 ; 91 : 1464-74.
- [15] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 556-64.
- [16] Leske MC, Wu SY, Hyman L, et al. Diabetic retinopathy in a black population : the Barbados Eye Study. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 1893-9.
- [17] West SK, Klein R, Rodriguez J, et al. Diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population : Proyecto VER. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1204-9.
- [18] Varma R, Macias GL, Torres M, et al. Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy : the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 1332-40.
- [19] Wong TY, Cheung N, Tay WT, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy : the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008 ; 115 : 1869-75.
- [20] Xie XW, Xu L, Wang YX, Jonas JB. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008 ; 246 : 1519-26.
- [21] Wang FH, Liang YB, Zhang F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in rural China : the Handan Eye Study. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 461-7.
- [22] Zheng Y, Lamoureux EL, Lavanya R, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia : the Singapore Indian eye study. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 2119-24.
- [23] Xie J, Arnold AL, Keefe J, et al. Prevalence of self-reported diabetes and diabetic retinopathy in indigenous Australians : the National Indigenous Eye Health Survey. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011 ; 39 : 487-93.
- [24] Jee D, Lee WK, Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy : the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 ; 54 : 6827-33.
- [25] Polack S, Yorston D, Lopez-Ramos A, et al. Rapid assessment of avoidable blindness and diabetic retinopathy in Chiapas, Mexico. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 1033-40.
- [26] Raman R, Ganesan S, Pal SS, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in rural India. *Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Mole-*

cular Genetic Study III (SN-DREAMS III), report n° 2. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014 ; 2 : e000005.

[27] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 7-16.

[28] Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII : the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 497-503.

[29] Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study : a cohort study. *Lancet* 2003 ; 361 : 195-200.

[30] Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med* 2003 ; 20 : 758-65.

[31] McCarty DJ, Fu CL, Harper CA, et al. Five-year incidence of diabetic retinopathy in the Melbourne Visual Impairment Project. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003 ; 31 : 397-402.

[32] Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, et al. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy : results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 1349-54.

[33] Varma R, Choudhury F, Klein R, et al. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy and macular edema : the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 752-61.e1-3.

[34] Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups : a worldwide perspective. *Surv Ophthalmol* 2012 ; 57 : 347-70.

[35] Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 1687-97.

[36] Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 ; 100 : 298-305.

[37] Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 881-9.

2 – PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

P. MASSIN, J.-A. POURNARAS

L'essentiel

- ▶ 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 Müller 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.

La pathogénie de l'OMD est complexe et fait intervenir de multiples mécanismes intriqués. L'hyperglycémie chronique est le principal 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 (fig. 8-1) [1].

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, tels que le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), les angiopoïétines, le *tumor necro-*

sis factor (TNF), les interleukines (IL), les métalloprotéinases matricielles (MMP) qui contribuent à la rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) interne et à l'OMD.

La rupture de la BHR interne est le mécanisme principal à l'origine de l'OMD. Son bon fonctionnement repose sur l'intégrité structurelle et fonctionnelle des différents éléments qui la composent, mais dépend aussi des interactions dynamiques entre cellules endothéliales, cellules gliales et tissu neuronal au sein du complexe neurovasculaire.

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

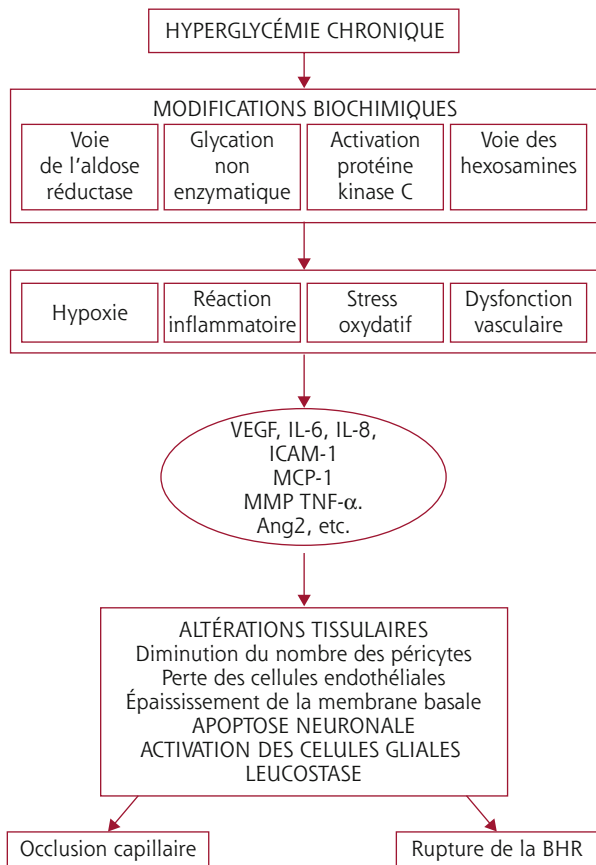


Fig. 8-1 Physiopathologie de l'œdème maculaire du diabétique.

Au cours du diabète, l'hyperglycémie chronique entraîne l'activation de différentes voies biochimiques à l'origine d'un stress oxydatif, d'une réaction inflammatoire, d'une augmentation de l'hypoxie tissulaire et d'une dysfonction endothéliale. Il en résulte la production de VEGF et de différentes cytokines. Cette sécrétion est à l'origine de lésions tissulaires, d'une leucostase accrue, d'une apoptose neuronale et d'une activation des cellules gliales de la rétine. Il en résulte l'occlusion des capillaires rétinien, et la rupture de la barrière hématorétinienne.

Modèles in vivo et in vitro d'œdème maculaire diabétique

Il n'y a pas de modèle animal d'OMD. Les modèles in vitro utilisent des cultures de cellules d'origine bovine ou humaine, la perméabilité étant étudiée en mesurant la résistance électrique transendothéliale ou le transport de *fluorescein isothiocyanate* (FITC)-dextran à travers ces couches cellulaires [2].

In vivo, les modèles les plus utilisés pour étudier la perméabilité capillaire rétinienne sont les souris ou les rats rendus diabétiques par injection de streptozotocine. Ils développent des signes précoces de rétinopathie diabétique avec une rupture précoce de la BHR interne, dès la première semaine après l'induction du diabète. La perméabilité est mesurée par le passage de colorant bleu d'Evans, ou de FITC-dextran, après sacrifice des animaux [3]. La souris Akita, spontanément diabétique, a également été utilisée pour l'étude de la rupture de la BHR [4].

Il n'existe en revanche aucun modèle in vivo d'OMD, développant un épaississement maculaire que l'on pourrait mesurer par tomographie à cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) permettant d'évaluer l'effet des traitements contre l'OMD.

Dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne interne

La BHR interne contrôle les échanges de métabolites et de déchets entre la lumière des capillaires et des vaisseaux rétinien, 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), cadhérine, etc. (voir chapitre 4.2). Les péricytes et les cellules gliales rétinien (pied des cellules gliales de Müller et des astrocytes) jouent également un rôle important dans le maintien de la BHR interne [5].

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 rétinien et une diminution du nombre des cellules endothéliales [6, 7]. Ces lésions tissulaires sont la conséquence des différentes modifications biochimiques induites par l'hyperglycémie chronique (fig. 8-1). Il en résulte une hyperperméabilité diffuse qui contribue à l'aggravation de la RD. Les mécanismes responsables de cette hyperperméabilité sont multiples.

■ AUGMENTATION DU FLUX PARACELLULAIRE (fig. 8-2)

Au cours du diabète, le passage de flux des capillaires rétinien vers le tissu rétinien se fait principalement par passage paracellulaire 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 rétinien avec une diminution du taux d'occludines et de cadhérines, entraînant une augmentation de la perméabilité rétinienne [8, 9].

Cette hyperperméabilité rétinienne résulte, en grande partie, de l'action du VEGF sur les protéines des jonctions serrées des cellules endothéliales rétinien (voir chapitre 4.6) [10]. Une augmentation de l'expression du VEGF dans la rétine est un changement précoce, observé dans le modèle de diabète expérimental [11]. Elle résulte de l'ischémie tissulaire locale, secondaire aux occlusions microvasculaires, mais aussi de l'effet d'un grand nombre de médiateurs inflammatoires.

Plusieurs arguments plaident en faveur du rôle du VEGF dans la rupture de la BHR interne. Dès sa découverte, celui-ci a été reconnu comme un puissant facteur d'hyperperméabilité vasculaire [12]. Des taux élevés de VEGF ont été retrouvés dans le vitré de patients atteints d'OMD [13]. Il a été montré, in vivo et in vitro, que l'augmentation du VEGF entraînait une phosphorylation rapide de l'occludine et de la protéine ZO-1, in vivo et in vitro [10, 14]. Il existe une corrélation entre l'augmentation du VEGF-A et l'augmentation de la perméabilité rétinienne, ainsi que de la diminution de la concentration en protéine ZO-1 dans le vitré de patients diabétiques [2].

Toutefois, d'autres facteurs sont impliqués dans la rupture de la BHR interne, tels que les cytokines inflammatoires. En effet, au cours du diabète, il existe un état inflammatoire chronique [15].

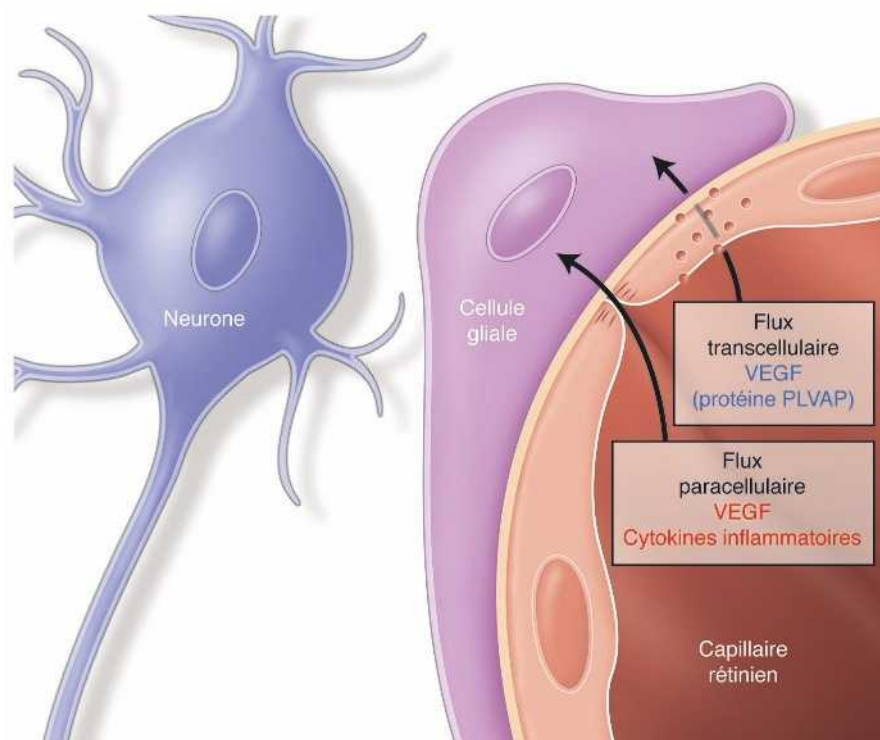


Fig. 8-2 Voies de passage du flux des capillaires rétiniens vers le tissu rétinien.

Le passage de flux des capillaires de la rétine vers le tissu rétinien se fait principalement par passage paracellulaire à travers les systèmes de jonction altérés sous l'effet du VEGF et de différentes cytokines inflammatoires. Il se fait aussi par passage transcellulaire de vésicules de cavéoline, sous l'effet du VEGF. La protéine PLVAP (*plasmalemma vesicle-associated protein*) jouerait un rôle clé dans la régulation de la perméabilité vasculaire induite par le VEGF.

Des taux élevés de cytokines inflammatoires ont été retrouvés dans le vitré ou l'humeur aqueuse de patients atteints d'OMD [16–18], notamment d'IL-6, IL-8 et de *chemokine ligand 2* (CCL2), aussi connu comme *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) (voir chapitre 4.6). Une leucostase accrue (adhésion de leucocytes à la paroi endothéliale des capillaires rétiniens) est observée dès les stades très précoces de la RD [19, 20]. Elle jouerait un rôle majeur dans la rupture de la BHR interne. L'adhésion des leucocytes à la paroi des capillaires rétiniens est secondaire à l'expression accrue de molécules inflammatoires d'adhésion, notamment d'*intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) à la surface des cellules endothéliales. Il s'ensuit un recrutement important de monocytes dans la rétine, induit par l'augmentation de CCL2 (voir chapitre 4.6) [21]. Dans la rétine, les monocytes activés se différencient en macrophages, qui sécrètent VEGF et cytokines inflammatoires : angiopoïétine 2 (Ang2), TNF- α , IL, MMP-2 et MMP-9. Celles-ci, à leur tour, agissent sur la BHR interne et créent ainsi un cercle vicieux aggravant l'OM.

L'hypoxie joue également un rôle dans la rupture de la BHR par l'intermédiaire de l'*hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1), principal régulateur de l'homéostasie en oxygène ; ce facteur joue également un rôle dans la stimulation de l'angiogenèse, pour améliorer l'oxygénation tissulaire, et aussi dans la survie neuronale [22].

La perte des péricytes, observée précocement au cours de la RD, concourt à la rupture de la BHR interne [23]. En effet, les péricytes jouent un rôle important dans la stabilisation des capillaires rétiniens, ils sécrètent le *transforming growth factor β* (TGF- β), qui inhibe la prolifération des cellules endothéliales [23]. La perte des péricytes résulterait de la diminution des taux de *platelet-derived growth factor β* (PDGF- β) [24], mais aussi de la migration des péricytes sous l'effet de l'Ang2, dont des taux élevés ont été retrouvés dans le vitré de patients diabétiques [25].

Enfin, la diminution d'épaisseur du glycocalyx des cellules endothéliales au cours du diabète, ainsi que l'épaississement de la membrane basale des cellules endothéliales favoriseraient également l'augmentation de la perméabilité vasculaire [26, 27].

■ AUGMENTATION DU FLUX TRANSCELLULAIRE SOUS L'EFFET DU VEGF (fig. 8-2)

L'augmentation de la perméabilité rétinienne résulterait également de l'augmentation du transport transcellulaire à travers la cellule endothéliale, par transcytose de vésicules de cavéoline, sous l'effet du VEGF (fig. 8-2) [28]. 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. Une protéine a été identifiée comme favorisant le passage transcellulaire : la protéine *plasmalemma vesicle associated protein* (PLVAP) qui n'est exprimée, au niveau de la cellule endothéliale rétinienne, qu'en cas de rupture de la BHR interne. Son activité est associée à l'expression du VEGF : il semble que PLVAP joue un rôle clé dans la régulation de la perméabilité transcellulaire induite par le VEGF [29, 30].

■ 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 [31]. Le complexe neurovasculaire est constitué des neurones, des cellules gliales – incluant astrocytes, cellules gliales de Müller (CGM) et microglie –, des cellules endothéliales et des péricytes (fig. 8-3). Cette organisation est caractérisée par un contact physique intime et des interactions fonctionnelles entre

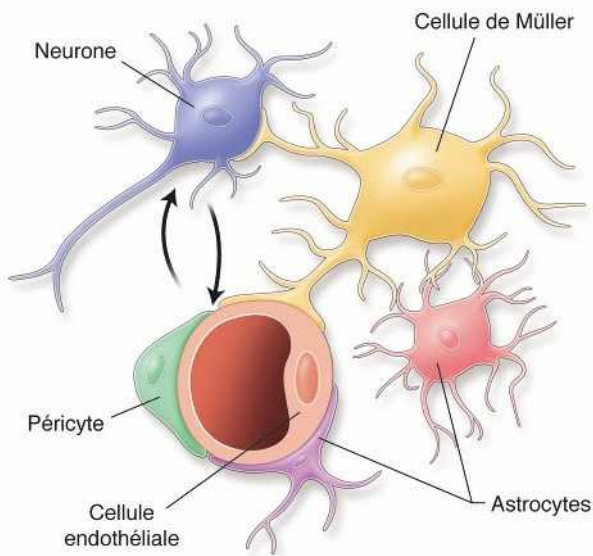


Fig. 8-3 Complexe neurovasculaire de la rétine.

Le complexe neurovasculaire de la rétine est constitué par les neurones, les cellules gliales (astrocytes, cellules gliales de Müller et microglie), les cellules endothéliales et les péricytes, d'après [1].

ses différents composants. Ainsi, astrocytes, CGM, et péricytes coopèrent pour constituer les différents composants de la BHR interne permettant le maintien de son étanchéité (voir chapitre 4.1). 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 microvasculaire, 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 Müller, qui affectent le bon fonctionnement de la BHR interne au cours de la RD [31–33]. La chronologie des événements n'est néanmoins pas claire, et il existe deux hypothèses : rupture initiale de la BHR interne entraînant une modification de la composition des liquides extracellulaires source d'atteinte neuronale ou, a contrario, apoptose neuronale initiale induite par l'hyperglycémie chronique, à l'origine de la rupture de la BHR interne [5].

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 (fig. 8-4 ; voir chapitre 4.4) [34]. Les CGM permettent l'élimination aqueuse du milieu interstitiel vers les vaisseaux sanguins et le vitré. L'absorption et l'élimination des fluides par les CGM sont assurées par des canaux aqueux aquaporines 4 (AQP4) et potassiques Kir4.1

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 cas d'OM, l'accumulation de fluide s'effectue généralement dans l'espace extracellulaire, comme cela est suggéré par la fuite de fluorescéine durant l'angiographie, mais il existerait également une accumulation de liquide intracellulaire, au sein des cellules de Müller (voir chapitre 2) [35, 36].

En effet, les mécanismes de résorption semblent être altérés au cours du diabète. Il existerait une délocalisation des canaux

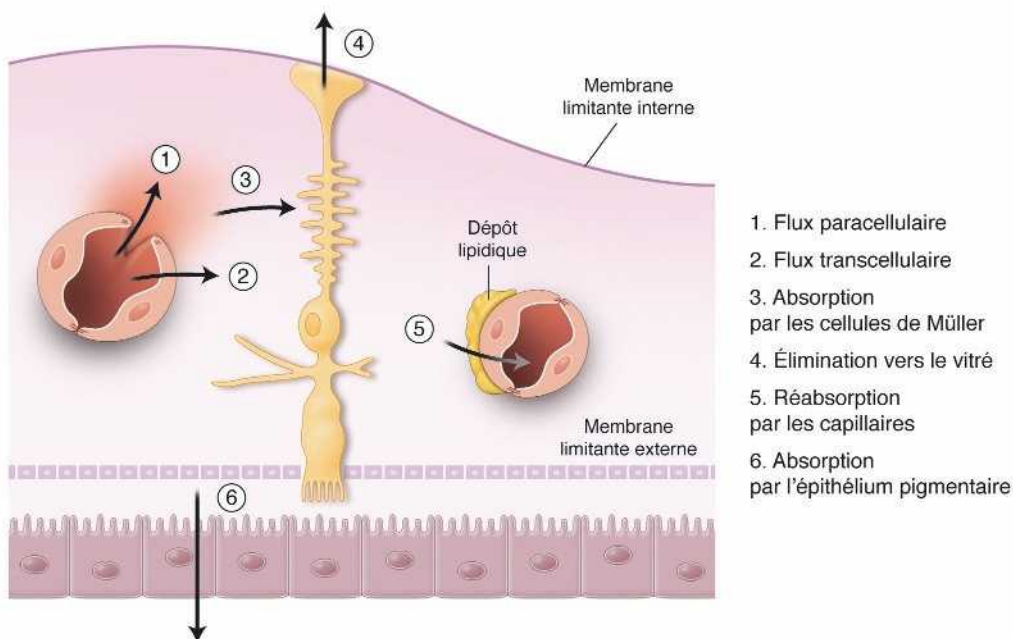


Fig. 8-4 Mécanismes de déshydratation de la rétine.

Dans les conditions normales, l'eau qui s'accumule dans le tissu rétinien est éliminée en permanence par l'épithélium pigmentaire (6), qui déshydrate l'espace sous-rétinien, et par les cellules de Müller qui déshydratent la rétine interne. Ces dernières permettent l'élimination aqueuse du milieu interstitiel vers les vaisseaux sanguins (5) et le vitré (4).

aqueux et potassiques des CGM, ne permettant plus l'élimination d'eau et de potassium intracellulaire vers les vaisseaux rétinien et le vitré, et entraînant leur ballonisation [34].

Il existerait également une altération de la BHR externe au cours du diabète [37]. 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 [38]. Il existerait également une diminution de l'occludine dans les cellules de l'EPR et dans la membrane limitante externe (MLE) [39].

Aggravation par les facteurs systémiques (encadré 8-1)

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 (voir fig. 9-5). Les lois de Starling établissent que le mouvement net du fluide hors des capillaires est déterminé par l'addition des pressions hydrostatique et oncotique (pression prédominante intraluminale 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 (du fait d'une augmentation de la pression artérielle par exemple) soit de la seconde (du fait d'une modification du contenu protéique). 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 traités activement.

Encadré 8-1

Facteurs pouvant aggraver l'œdème maculaire diabétique

- Facteurs systémiques :
 - hypertension artérielle ;
 - facteurs à l'origine d'une surcharge volémique (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, hypo-albuminémie) ;
 - apnée du sommeil.
- Facteurs mécaniques :
 - traction vitréomaculaire ;
 - membrane épirétinienne.

Modifications de l'interface vitréomaculaire

Plusieurs observations indiquent que le vitré 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 vitré complet [40]. Des taux élevés de produits pré-

coces et avancés de la glycation ont été mesurés dans le vitré de patients diabétiques par rapport aux patients indemnes [41]. Ces altérations pourraient favoriser la liquéfaction et la déstabilisation du vitré. De plus, l'adhésion vitréorétinienne demeure souvent forte malgré la liquéfaction du gel [42]. 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 [43]. La traction mécanique par une membrane épirétinienne 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.

Conclusion

À cause de sa complexité et du manque de modèle animal adéquat, de grandes interrogations demeurent sur la physiopathologie du développement et des complications de l'OMD. Alors que le contrôle des facteurs de risque systémiques semble crucial pour prévenir son aggravation, le traitement est actuellement basé principalement sur l'utilisation d'agents pharmacologiques incluant les anti-VEGF et les stéroïdes associés à la photocoagulation. La meilleure compréhension des mécanismes complexes, impliqués dans la pathogénèse de l'OMD, pourra à l'avenir nous donner de nouvelles cibles thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema : new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell Biosci* 2014 ; 4 : 27.
- [2] Deissler HL, Deissler H, Lang GK, Lang GE. VEGF but not PIGF disturbs the barrier of retinal endothelial cells. *Exp Eye Res* 2013 ; 115 : 162-71.
- [3] Tang L, Lee CA, Yünpeng D, et al. My D88 pathways in leukocytes affect the retina in diabetes. *PLoS One* 2013 ; 8 : e68871.
- [4] Barber AJ, Antonetti DA, Kern TS, et al. The Ins2Akita mouse as a model of early retinal complications in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 ; 46 : 2210-8.
- [5] Das A, McGuire PG, Ranganamy S. Diabetic Macular edema : pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1375-94.
- [6] Hammes HP, Feng Y, Pfister F, Brownlee M. Diabetic retinopathy : targeting vasoregression. *Diabetes* 2011 ; 60 : 9-16.
- [7] Lorenzi M, Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia* 2001 ; 44 : 791-804.
- [8] Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, et al. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content : vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. *Penn State Retina Research Group. Diabetes* 1998 ; 47 : 1953-9.
- [9] Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. *The Penn State Retina Research Group. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 3561-8.
- [10] Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 23463-7.
- [11] Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 1219-24.
- [12] Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983 ; 219 : 983-5.
- [13] Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 1690-6.
- [14] Muthusamy A, Lin CM, Shanmugam S, et al. Ischemia-reperfusion injury induces occludin phosphorylation/ubiquitination and retinal vascular permeability in a VEGFR-2-dependent manner. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014 ; 34 : 522-31.
- [15] Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease ? *Br J Ophthalmol* 2002 ; 83 : 363-5.
- [16] Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 73-9.



- [17] Lee WJ, Kang MH, Seong M, Cho HY. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2012 ; 96 : 1426-30.
- [18] Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 2009 ; 4 : e8158.
- [19] Leal EC, Manivannan A, Hosoya K, et al. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 ; 48 : 5257-65.
- [20] Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001 ; 158 : 147-52.
- [21] Rangasamy S, McGuire PG, Franco Nitta C, et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina : role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e108508.
- [22] Choi YK, Kim JH, Kim WJ, et al. AKAP12 regulates human bloodretinal barrier formation by downregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 4472-81.
- [23] Frank RN. Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. In : Ryan SJ. Ed. *Retina*. Volume II. Philadelphia, PA : Elsevier Mosby ; 2006, p. 1241-70.
- [24] Enge M, Bjarnegard M, Gerhardt H, et al. Endothelium-specific platelet-derived growth factor-B ablation mimics diabetic retinopathy. *EMBO J* 2002 ; 21 : 4307-16.
- [25] Pfister F, Feng Y, Vom HF, et al. Pericyte migration : a novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2008 ; 57 : 2495-502.
- [26] Nieuwdorp M, van Haften TW, Gouverneur MC, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes* 2006 ; 55 : 480-6.
- [27] Das A, Frank RN, Zhang NL, et al. Increases in collagen type IV and laminin in galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening e prevention by an aldose reductase inhibitor. *Exp Eye Res* 1990 ; 50 : 269-80.
- [28] Nag S, Kapadia A, Stewart DJ. Review : molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011 ; 37 : 3-23.
- [29] Wisniewska-Kruk J, Klaassen I, Vogels IM, et al. Molecular analysis of blood-retinal barrier loss in the Akimba mouse, a model of advanced diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2014 ; 122 : 123-31.
- [30] Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Progress in Retinal and Eye Research* 2013 ; 34 : 19-48.
- [31] Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1227-39.
- [32] Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. ; JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy : seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006 ; 55 : 2401-11.
- [33] Rungger-Brandle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 1971-80.
- [34] Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res* 2006 ; 25 : 397-424.
- [35] Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1981 ; 92 : 466-81.
- [36] Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984 ; 28 (suppl) : 505-11.
- [37] Xu HZ, Le YZ. Significance of outer blood-retina barrier breakdown in diabetes and ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 2160-4.
- [38] Omri S, Omri B, Savoldelli M, et al. The outer limiting membrane (OLM) revisited : clinical implications. *Clin Ophthalmol* 2010 ; 4 : 183-95.
- [39] Hollborn M, Dukic-Stefanovic S, Pannicke T, et al. Expression of aquaporins in the retina of diabetic rats. *Curr Eye Res* 2011 ; 36 : 850-6.
- [40] Hikichi T, Fujio N, Akiba J, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997 ; 104 : 473-8.
- [41] Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye* 1992 ; 6 (Pt 6) : 541-52.
- [42] Takahashi M, Trempe CL, Maguire K, McMeel JW. Vitreoretinal relationship in diabetic retinopathy. A biomicroscopic evaluation. *Arch Ophthalmol* 1981 ; 99 : 241-5.
- [43] Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 753-9.

3 – DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

P. MASSIN, K. ANGIOI-DUPREZ

L'essentiel

- ▶ L'OMD est défini par la constatation d'un épaississement rétinien et/ou d'exsudats lipidiques au pôle postérieur.
- ▶ Son diagnostic clinique repose sur l'examen biomicroscopique et la tomographie par cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]).
- ▶ La photographie du fond d'œil est le complément indispensable à l'examen biomicroscopique du fond d'œil.
- ▶ Elle permet d'évaluer avec précision la sévérité de la rétinopathie diabétique associée à l'OMD.

Examen biomicroscopique

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

■ ÉPAISSISSEMENT RÉTINIEN

L'épaississement 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 circinés (fig. 8-5) ou plus diffus. Il est parfois possible de visualiser des logettes intrarétiniennes maculaires (fig. 8-6), on parle alors d'œdème maculaire cystoïde (OMC). Lorsqu'il est modéré, l'épaississement peut être difficile à diagnostiquer : on peut s'aider de verres de contact, tels que la partie centrale du verre de Goldmann

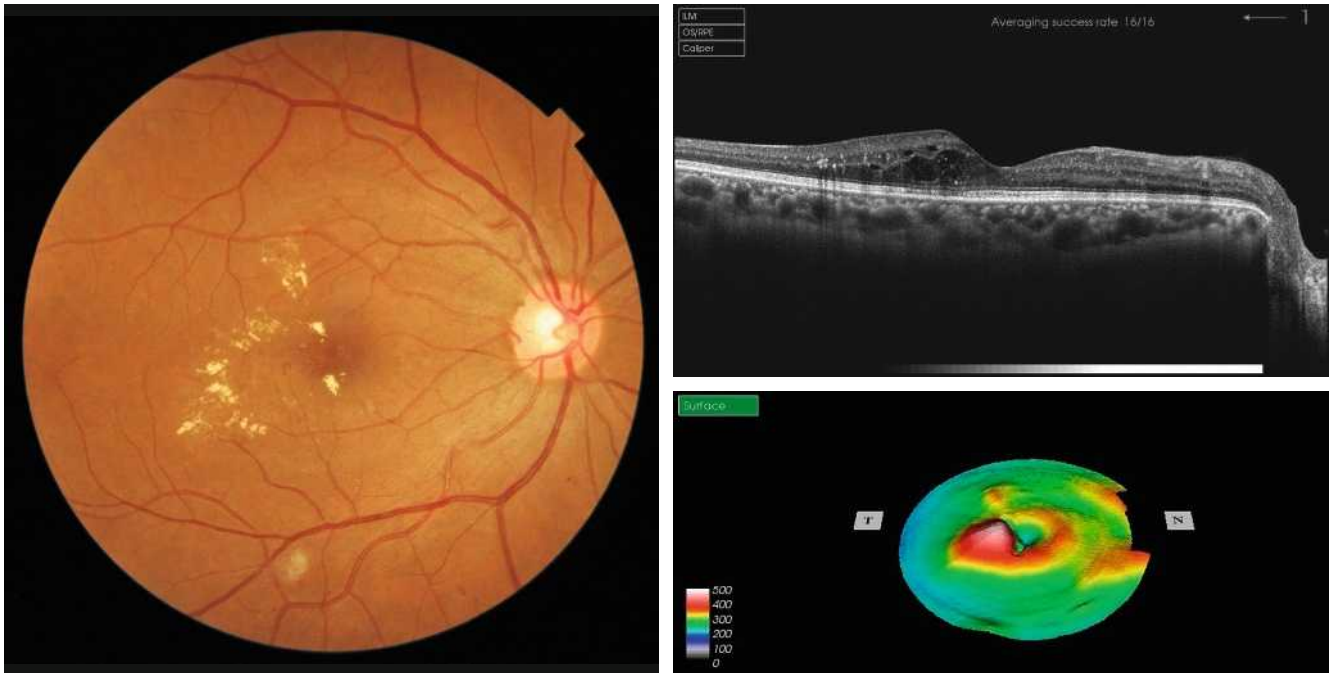


Fig. 8-5 Exsudats circlinés.

a. Photographie en couleurs. Les exsudats sont organisés en couronne autour des micro-anévrysmes dont ils sont issus. Ils précipitent à la périphérie de la zone œdématisée. b. Coupe OCT passant par la zone œdématisée : on observe des kystes intrarétiniens prédominant dans la couche plexiforme externe et les exsudats apparaissent sous forme de lésions hyper-réfléctives. On observe également des points hyper-réfléctifs dans les logettes d'œdème. c. L'œdème s'étend à proximité du centre de la fovéa, sans atteindre le centre.

a | b
c



Fig. 8-6 Œdème maculaire cystoïde.

Les kystes d'œdème sont bien visibles sur la photographie en couleurs. Ils s'accompagnent de très nombreux exsudats, micro-anévrysmes et d'hémorragies rétiniennes ponctiformes.

et surtout de verres comme le Centralis Direct® (Volk) ou des lentilles non-contact de 60, 78, ou 90 dioptries, en utilisant une fente fine. L'estimation biomicroscopique de l'épaisseur rétinienne est subjective et l'examen clinique permet seulement de diagnostiquer des épaissements supérieurs à 1,6 fois la normale [1]. L'OCT est indispensable pour confirmer l'œdème, en objectivant l'épaissement rétinien (voir plus loin chapitre 8.4). Outre le diagnostic d'œdème, l'OCT permet de le quantifier et de définir sa localisation avec précision en analysant les zones rétiniennes épaissies. Le retentissement fonctionnel de cet épaissement rétinien se traduit par une baisse d'acuité visuelle, variable selon sa localisation et son importance, et par des métamorphopsies plus ou moins marquées.

■ EXSUDATS LIPIDIQUES

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 (fig. 8-5 et eFig. 8-1). Ils prennent fréquemment une disposition en « couronne » (exsudats circlinés) autour des anomalies microvasculaires dont ils sont issus (micro-anévrysmes et anomalies microvasculaires intrarétiniennes [AMIR]) : dans ce cas, ils sont localisés en bordure de la zone d'épaississement rétinien (œdème souvent appelé « focal » ; fig. 8-5). Ils peuvent également prendre une disposition radiaire stellaire, caractéristique de la région centrale, du fait de l'anatomie des fibres de Henlé (fig. 8-7). Les exsudats intrarétiniens, situés dans la

e

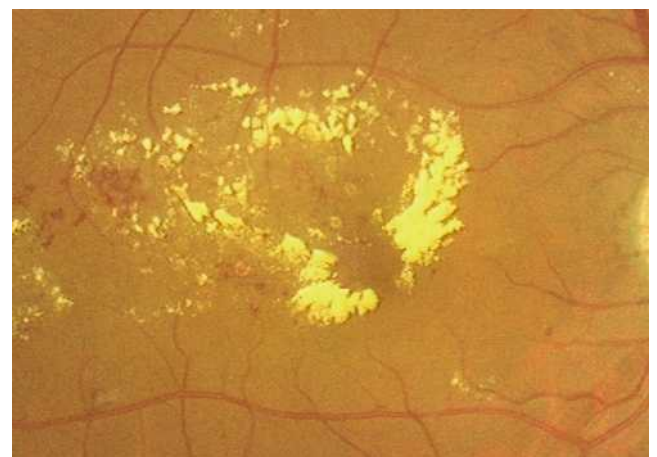


Fig. 8-7 Exsudats à disposition radiaire.

OM sévère, associé à de nombreux exsudats en couronne. Les exsudats centraux ont une disposition radiaire due à leur précipitation dans la couche des fibres de Henlé.

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 (fig. 8-8).

Les exsudats correspondent à une accumulation de dépôts lipidiques dans la rétine témoignant d'une diffusion anormale de constituants plasmatiques par rupture de la BHR interne, au niveau des micro-anévrismes et des AMIR. En effet, leur paroi laisse diffuser non seulement du sérum, mais aussi des substances de gros poids moléculaire telles que les lipoprotéines qui seront à l'origine des exsudats. Toutefois, si les composants de faible poids moléculaire peuvent être réabsorbés par les capillaires sains et/ou l'épithélium pigmentaire, les lipoprotéines sont trop volumineuses et s'accumulent à la jonction de la rétine œdématiée et de la rétine saine. Elles précipitent dans les couches plexiformes externe et interne de la rétine formant les exsudats « durs » ou « lipidiques ». Ceux-ci seront résorbés par phagocytose des macrophages. Les exsudats sont donc des témoins indirects des phénomènes de résorption au sein de la rétine (fig. 8-9 et eFig. 8-2).

En l'absence de traitement, l'évolution spontanée conduit plutôt à une augmentation en nombre et en volume des exsu-

e

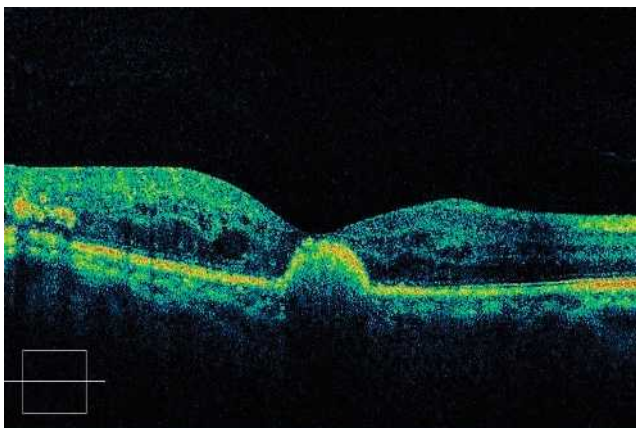


Fig. 8-8 Placard exsudatif sous-fovéolaire.

a. Photographie en couleurs : placard exsudatif centromaculaire associé à des exsudats en couronne autour de la fovéa. b. La coupe OCT montre que les exsudats centraux forment une lésion sous-rétinienne hyper-réfléctive. La rétine en regard est atrophique. Le pronostic fonctionnel est péjoratif.

a
b

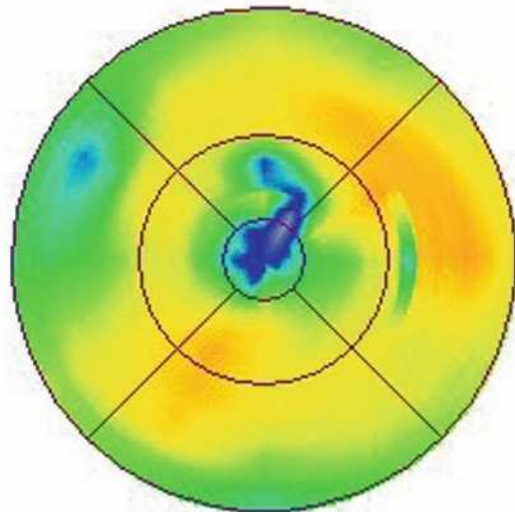


Fig. 8-9 Exsudation secondaire à la résorption d'un œdème maculaire.

a. Photographie en couleurs : 2 semaines après une injection intravitréenne de corticoïdes, des exsudats sont apparus dans la macula. b. La cartographie objective la disparition de l'OM. Il s'agit d'exsudats de résorption qui ont précipité lors de la réabsorption de l'œdème.

ats, sauf en cas d'occlusion spontanée des micro-anévrismes responsables de l'extravasation liquidienne. Le traitement des anomalies vasculaires responsables de l'exsudation aboutit à leur résorption progressive qui est souvent lente sur plusieurs mois ; les exsudats disparaissent par phagocytose des macrophages. Lorsqu'il existe une plaque exsudative sous-maculaire, il est possible de la faire disparaître par photocoagulation des lésions causales mais le plus souvent, soit une fibrose sous-maculaire, soit une atrophie localisée de l'épithélium pigmentaire demeurera. Une augmentation transitoire des exsudats peut s'observer dans les semaines qui suivent une photocoagulation focale au laser ou surtout des injections intravitréennes de corticoïdes. En effet, il se produit alors une résorption rapide de la composante liquidienne de l'œdème et les lipoprotéines précipitent sous forme d'exsudats (fig. 8-9).

■ 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 associés à celui-ci :

- les *micro-anévrysmes* 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 (fig. 8-5 à 8-7). Leur nombre est souvent sous-estimé cliniquement, par rapport à l'examen angiographique qui en met souvent beaucoup plus en évidence. Dans la majorité des cas, leur nombre augmente avec le temps mais certains peuvent s'occlure spontanément et disparaître ; on constate ainsi un certain degré de *turn-over* des micro-anévrysmes. Leur paroi peut rester imperméable comme celle des capillaires rétinien normaux ou devenir perméable, du fait des altérations cellulaires pariétales, aboutissant à un œdème localisé que l'on qualifie alors de focal. Cette zone d'œdème peut être bordée d'exsudats et l'on parlera alors de formation circinée (fig. 8-5) ;

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

- des hémorragies punctiformes, lésions arrondies rouges, de petite taille (moins de 200 μ), bien limitées, parfois difficiles à différencier des micro-anévrysmes (fig. 8-6),

- des hémorragies en taches, de plus grand diamètre, volontiers irrégulières, situées plus profondément dans la rétine (voir fig. 8-12),

- des hémorragies en flammèches superficielles situées au niveau des fibres optiques, souvent en rapport avec l'existence d'une hypertension artérielle associée au diabète (fig. 8-10). 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 (fig. 8-11). Ils peuvent exister dans un tableau d'OMD sans toutefois faire partie intégrante de la sémiologie de l'œdème. Ils apparaissent sous forme d'une petite zone blanchâtre avec un épaissement localisé des fibres optiques. Ils correspondent à un œdème localisé des fibres

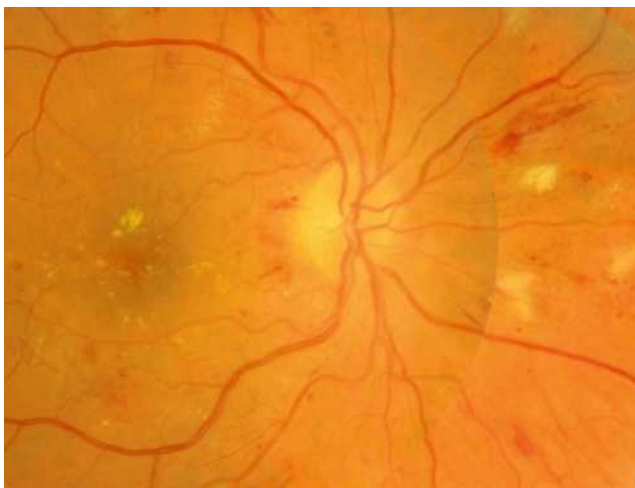


Fig. 8-10 Rétinopathie hypertensive.

L'OM est associé à des hémorragies en flammèches péripapillaires et à des nodules cotonneux témoignant d'une rétinopathie hypertensive associée à la rétinopathie diabétique.

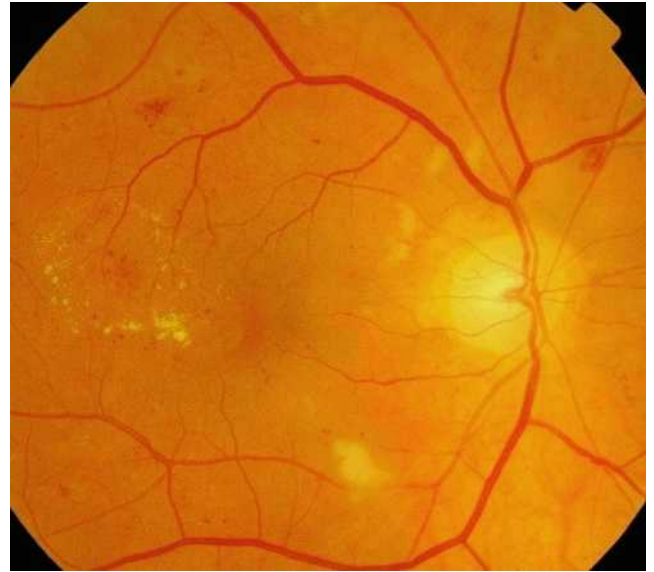


Fig. 8-11 Nodules cotonneux.

On observe sur la photographie en couleurs une zone d'œdème focal modéré temporomaculaire, associé à quelques nodules cotonneux.

optiques et sont le témoin d'une occlusion des artérols précapillaires du pôle postérieur. Une localisation péripapillaire des nodules cotonneux doit faire évoquer une rétinopathie hypertensive associée (fig. 8-10 ; voir plus loin chapitre 8.8) ;

- toutes les *anomalies vasculaires* liées à la RD peuvent aussi être présentes au pôle postérieur et dans la région maculaire : anomalies veineuses, tortuosités ou boucles, anomalies microvasculaires intrarétiniennes, modifications capillaires avec dilatation, néovaisseaux pré-rétiniens et/ou prépapillaires. Des occlusions capillaires peuvent survenir durant l'évolution de la RD, parallèlement à leur hyperperméabilité génératrice de l'œdème. Cette raréfaction capillaire au sein de l'aire maculaire se traduit en angiographie par un aspect irrégulier de la maille capillaire maculaire et de la zone avasculaire centrale qui s'élargit progressivement. On parle de maculopathie ischémique (eFig. 8-3) lorsqu'il existe une occlusion étendue des capillaires de la région maculaire avec un doublement du diamètre de la zone avasculaire centrale en angiographie. Elle peut être suspectée à l'examen biomicroscopique devant la constatation au pôle postérieur de vaisseaux artériolaires occlus, blancs et/ou la présence d'hémorragies rétinien en taches, profondes. Il est très important de la prendre en compte, car elle est souvent associée à un pronostic fonctionnel réservé.

■ 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 biomicroscopique, 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 Superfield® (Volk), ou lentilles non-contact de 60, 78 ou 90 dioptries. Il évalue la présence et le nombre des lésions de la RD en moyenne périphérie rétinienne, cette évaluation étant considérablement facilitée par la réalisation systématique des photographies. L'examen biomicroscopique permet aussi d'examiner l'extrême périphérie rétinienne, non accessible sur les photographies en couleurs standard, révélant parfois des lésions rétinien dont la présence pourrait témoigner de la sévérité de la RD [2].

■ EXAMEN DU VITRÉ

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

Photographies du fond d'œil

La photographie du fond d'œil est le complément indispensable à l'examen biomicroscopique du fond d'œil. Elle est plus sensible que l'examen biomicroscopique du fond d'œil pour détecter et quantifier les signes de RD.

Un OM peut être suspecté devant la présence d'exsudats au pôle postérieur ou de logettes cystoïdes. Lors des premières

études cliniques, la présence et la sévérité de l'OM étaient appréciées sur des photographies stéréoscopiques du pôle postérieur. 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 (fig. 8-12). 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 intrarétiniennes « en taches » (fig. 8-12) ;
- les anomalies veineuses à type de dilatation veineuse irrégulière « en chapelet » ou de boucles veineuses (fig. 8-13) ;
- les AMIR (fig. 8-13) ;
- les néovaisseaux pré-rétiniens ou prépapillaires (fig. 8-14).

L'examen par photographies du fond d'œil permet ainsi de quantifier la sévérité de la RD selon la classification rappelée au tableau 8-5 [3].



Fig. 8-12 Rétinopathie diabétique non proliférante sévère.

Photographie en couleurs panoramique de la macula. On observe deux zones d'OM focal, à distance du centre de la macula, entourées d'exsudats. L'OM est associé à de nombreux micro-anévrysmes et hémorragies rétinienne ponctiformes, mais aussi à : des hémorragies en taches (*), un nodule cotonneux (flèche), des AMIR (double flèche) et une dilatation veineuse. La photographie objective l'ischémie rétinienne sévère qui se manifeste surtout par de nombreuses hémorragies en taches dans les quatre quadrants de la périphérie rétinienne.

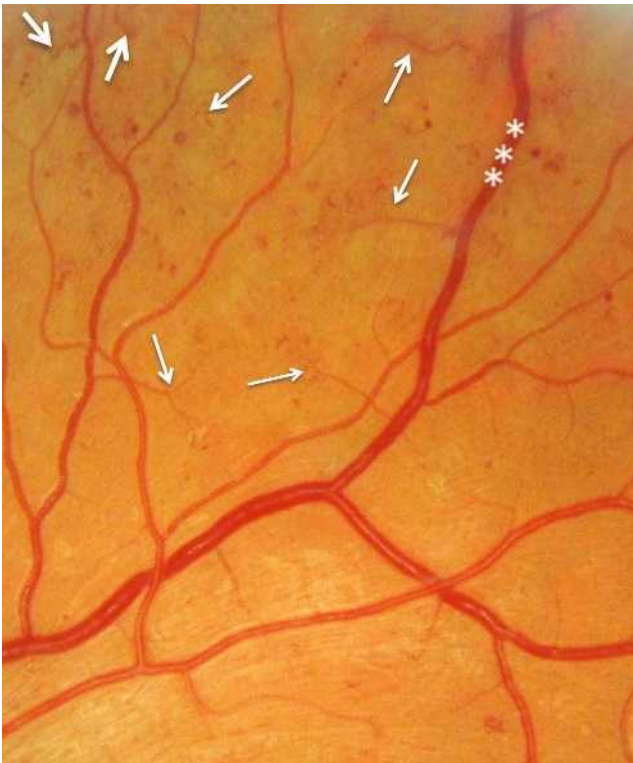


Fig. 8-13 Ischémie rétinienne périphérique sévère.

On observe de nombreux AMIR (flèches) et des anomalies veineuses en chapelet (*) associées à de nombreux micro-anévrysmes et hémorragies rétiniennes.

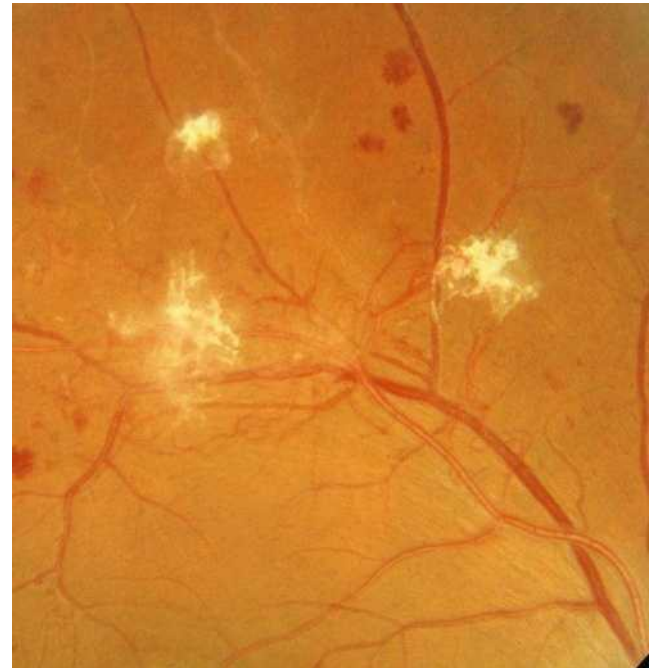


Fig. 8-14 Néovaisseaux préretiniens.

Les néovaisseaux préretiniens associés à une lame de fibrose préretinienne sont bien visibles. Ils se sont développés à la limite postérieure des zones d'ischémie rétinienne, au niveau desquelles on observe les vaisseaux artériels déshabités et quelques hémorragies rétiniennes en taches.

Tableau 8-5 – Classification de la RD.

Stade RD	Signes cliniques
Pas de RD	
RDNP minime	Petit nombre de micro-anévrysmes, d'hémorragies rétiniennes ponctiformes
RDNP modérée	RDNP plus sévère que la RDNP minime, moins sévère que la RDNP sévère
RDNP sévère (ou préproliférante) Règle du 4-2-1 : elle correspond à un stade à haut risque d'évolution vers la néovascularisation	Hémorragies rétiniennes sévères dans quatre quadrants de la périphérie rétinienne Et/ou anomalies veineuses en « chapelet » dans deux quadrants Et/ou AMIR nombreuses dans un quadrant
RD proliférante débutante	NV préretiniens de petite taille (< 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne
RD proliférante modérée	NV préretiniens de grande taille (> 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne Et/ou NV prépapillaires de petite taille (< 1/4–1/3 surface papillaire)
RD proliférante sévère	NV prépapillaires de grande taille (> 1/4–1/3 surface papillaire)
RD proliférante compliquée	Hémorragies intravitréennes, préretinienne Et/ou décollement de rétine par traction et/ou rhytmotogène Et/ou rubéose irienne, glaucome néovasculaire

AMIR : anomalies microvasculaires intrarétiniennes ; NV : néovaisseaux ; RD : rétinopathie diabétique ; RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, et al. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991 ; 109 : 1115-9.
 [2] Silva PS, Dela Cruz AJ, Ledesma MG, et al. Diabetic retinopathy severity and peripheral lesions are associated with nonperfusion on ultrawide field angiography. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 2465-72.

- [3] Wilkinson CP, Ferris III FL, Klein RE, et al. representing the Global Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 1677-82.

4 – IMAGERIE ET TESTS FONCTIONNELS

VISION DES COULEURS

J. LEID

Caractères spécifiques des dyschromatopsies acquises des œdèmes maculaires diabétiques

Bien que non pathognomoniques, on retrouve avec une fréquence particulière certains types de dyschromatopsies acquises (DA) dans les œdèmes maculaires du diabète.

■ PSEUDOPROTANOMALIE

Il est très fréquent que l'OM débute dans la rétinopathie diabétique par de petites logettes périfovéolaires. Dans ce cas, les patients qui présentaient le plus souvent déjà une DA de type III voient s'y superposer une DA d'axe rouge-vert le plus souvent de type I, c'est la pseudoprotanomalie. Elle marque un tournant dans la rétinopathie diabétique.

■ ACHROMATOPSIE ACQUISE TARDIVE

Les œdèmes chroniques évoluant vers une atrophie maculaire relative étendue provoquent, à terme, des DA à type d'achromatopsie acquise caractérisées par des axes scotopiques au Panel D15.

Ce type de DA se rencontre aussi dans les rétinopathies œdémateuses asséchées et stabilisées, anciennement traitées par des photocoagulations laser en grilles périfovéolaires étendues.

Cas particulier des œdèmes traités par injection intravitréenne d'anti-VEGF

On retiendra surtout l'extraordinaire labilité de la vision des couleurs tout au long des traitements par injection intravitréenne

d'anti-VEGF. La vision des couleurs marque le plus souvent parfaitement l'évolution de l'œdème avec, éventuellement, un aspect prédictif du devenir au long cours de la pathologie. La vision des couleurs se révèle un adjuvant précieux pour juger du protocole à poursuivre chez ces patients et de l'espacement des injections. L'apparition d'un axe scotopique durable semble notamment préfigurer une stabilisation, au moins à moyen terme, par atrophie relative compatible toutefois avec une acuité visuelle correcte.

■ EXEMPLE 1

Monsieur MR, né en 1942, diabétique depuis 1963, a vu son acuité de l'œil gauche chuter de 5/10 à 2/10 rapidement en 2013–2014, en raison d'un OM. Il présentait une rétinopathie non proliférante modérée avec quelques micro-anévrismes et avait eu en 2003 un traitement focal paramaculaire. L'ensemble donnait une DA de type III tritan. Trois injections intravitréennes (IVT) ont permis un affaissement progressif de l'OM avec remontée de l'acuité et passage à un axe scotopique signant une stabilisation par atrophie et autorisant un espacement des IVT (fig. 8-15).

■ EXEMPLE 2

Monsieur JZ, né en 1944, diabétique depuis 1953, porteur d'une rétinopathie diabétique ancienne très sévère bilatérale exsudative et proliférative, a eu plusieurs hémorragies intravitréennes bilatérales ayant nécessité des vitrectomies. Le patient, pseudophake bilatéral avec un diabète très instable, passe de 7/10 à 2/10 sur son œil droit entre 2011 et 2013 avec un important œdème maculaire. Une première IVT de ranibizumab, réalisée est suivie de huit IVT en 1 an. Le patient retrouve 5/10 malgré une rechute temporaire. Au départ, on note une DA de type III sévère sans axe rouge-vert avec passage transitoire vers un axe scotopique lors de la rechute puis vers une pseudoprotanomalie avec l'amélioration (fig. 8-16).

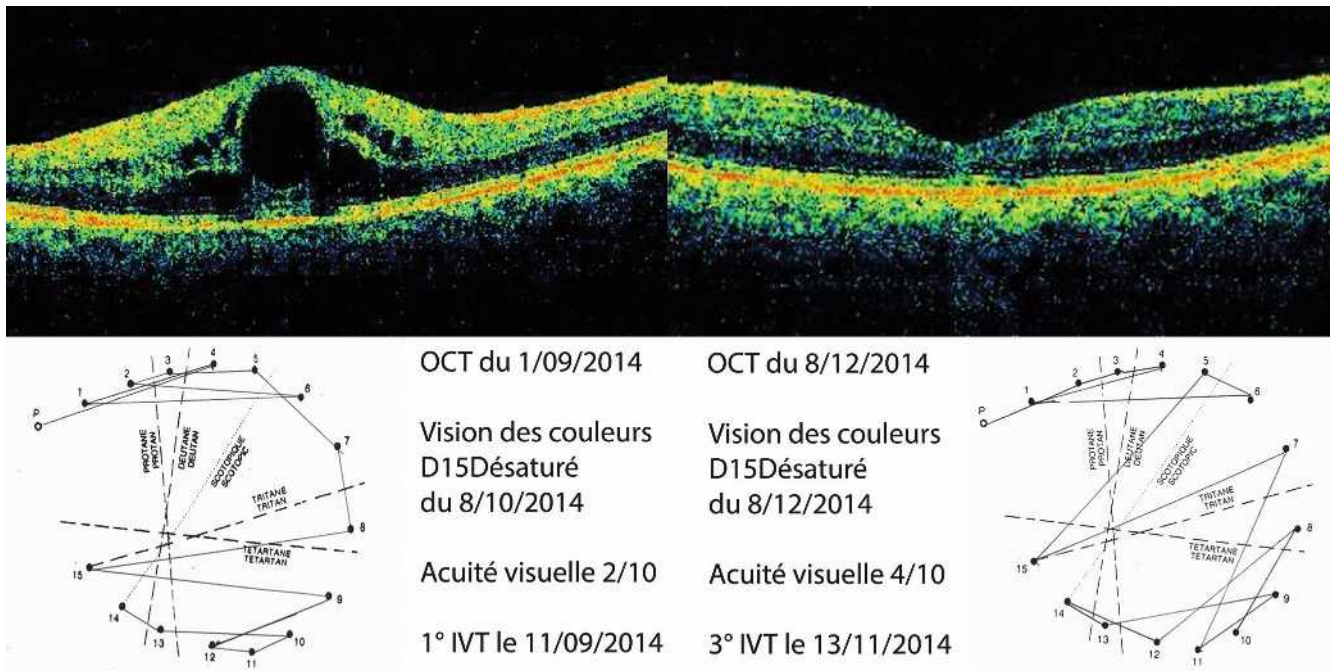


Fig. 8-15 Œdème maculaire diabétique. Évolution de l'OCT après trois IVT.

Affaissement de la macula et parallèlement passage d'une DA de type III à une achromatopsie acquise (Panel 15D).

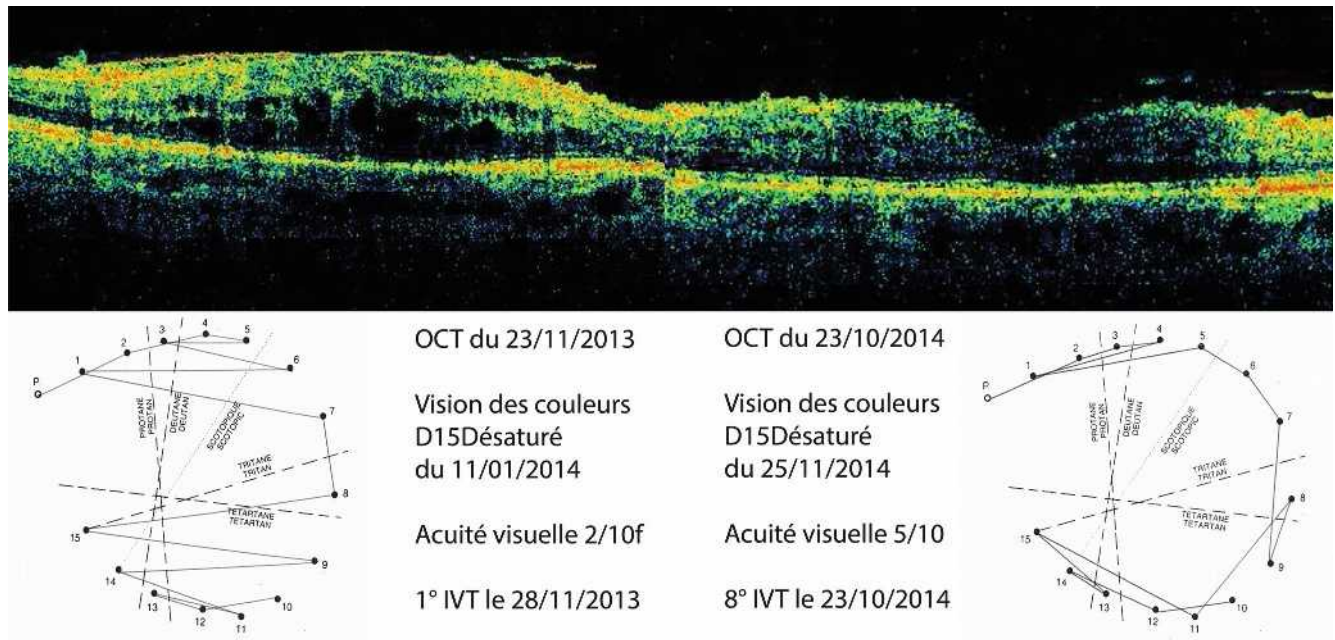


Fig. 8-16 Œdème maculaire diabétique. Évolution de l'OCT après huit IVT.

Affaissement de l'œdème et passage d'une DA de type III à une pseudoprotanomalie.

ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE

P. MASSIN, S. DUMAS, A. ERGINAY

L'essentiel

- ▶ L'angiographie à 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 infraclinique, un stade de micro-angiopathie débutante et la maculopathie diabétique (ou micro-angiopathie sévère).
- ▶ La micro-angiopathie débutante associe occlusions capillaires, micro-anévrysmes, 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 à la fluorescéine est avant tout un outil de bilan de l'OM 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 à 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 (voir plus haut chapitre 8.3), mais elle garde encore toute sa place dans l'évaluation de la perfusion maculaire. En effet, elle a été pendant longtemps le seul examen permettant une analyse fine des modifications des capillaires rétiniens liées au diabète, notamment au niveau de la macula. Il est néanmoins possible qu'elle soit supplantée prochainement par l'angio-OCT (voir plus loin et voir chapitre 5.2).

L'angiographie permet de suivre avec précision l'histoire naturelle de la micro-angiopathie diabétique. On peut distinguer schématiquement trois stades : un stade infraclinique, un stade de micro-angiopathie débutante et la maculopathie diabétique (ou micro-angiopathie sévère).

Stade infraclinique de la micro-angiopathie

Les premiers signes de la micro-angiopathie diabétique surviennent au niveau du pôle postérieur, principalement de la maille capillaire périfovolaire. L'angiographie à la fluorescéine permet de mettre en évidence ces anomalies des capillaires rétiniens liées au diabète, avant que n'apparaissent les premiers signes ophtalmoscopiques de la RD. La micro-angiopathie diabétique se manifeste précocement par une dilatation des capillaires rétiniens, parfois associée à des diffusions de fluorescéine, notamment au niveau du pôle postérieur. Ces diffusions sont habituellement transitoires et peuvent se manifester lors de la rééquilibration glycémique de début de diabète [1]. Toutefois, si l'angiographie est intéressante à ce stade au plan physiopathogénique, elle n'a pas d'intérêt clinique, ces anomalies initiales n'ayant pas de retentissement sur la vision, ni de valeur pronostique de l'évolution future de la RD.

Micro-angiopathie débutante

Lorsqu'elle s'aggrave, la micro-angiopathie diabétique se manifeste par l'association de plusieurs lésions : occlusions capillaires, micro-anévrysmes, hémorragies ponctuées superficielles et diffusions (fig. 8-17 à 8-19). Initialement peu nombreuses, elles vont augmenter progressivement avec l'aggravation de la micro-angiopathie. Si ces lésions sont caractéristiques de la micro-

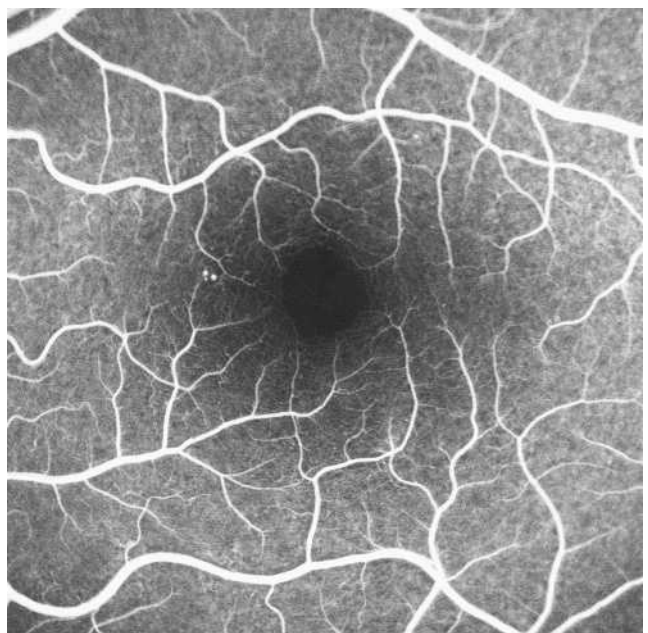


Fig. 8-17 Micro-angiopathie diabétique débutante, fort grossissement sur la maille capillaire.

On note une dilatation des capillaires maculaires et une petite irrégularité du contour de la zone avasculaire centrale (ZAC).

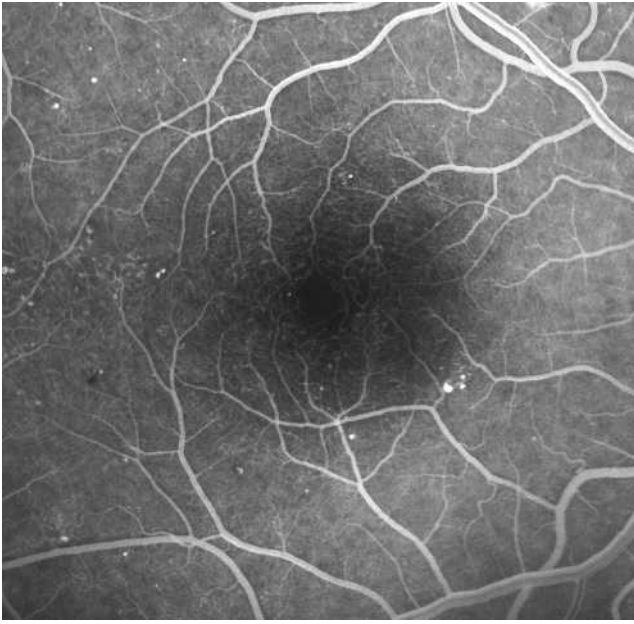


Fig. 8-18 Micro-angiopathie diabétique à un stade plus évolué.

Les occlusions capillaires sont à l'origine d'une irrégularité des contours de la ZAC et d'une augmentation des espaces intercapillaires, mais la surface de la ZAC garde un diamètre normal. L'acuité visuelle est normale. On note quelques micro-anévrismes ainsi que des AMIR en temporal du pôle postérieur.

angiopathie diabétique, elles ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvées dans d'autres étiologies (hypertension artérielle, occlusion veineuse, rétinopathie radique, etc.). Des nodules cotonneux peuvent être également présents.

Les occlusions capillaires apparaissent volontiers au sein de l'arcade anastomotique périfovolaire, donnant un aspect irrégulier à la zone avasculaire centrale, et entraînant un agrandissement des espaces intercapillaires maculaires (fig. 8-18 et 8-19). L'extension des zones d'occlusion capillaire résulte en un agrandissement progressif de la zone avasculaire centrale (ZAC).

Les micro-anévrismes se développent habituellement au bord d'un micro-territoire de non-perfusion capillaire (fig. 8-18 et 8-19). Ils constitueraient une réponse proliférative à une hypoxie localisée. Ils prédominent au pôle postérieur. En AF, ils apparaissent sous forme de lésions punctiformes hyperfluorescentes, à bords nets, dont la fluorescence est maximale au temps artérioveineux. Ils apparaissent souvent plus nombreux en angiographie qu'à l'examen du fond d'œil. La paroi du micro-anévrisme peut être imperméable à la fluorescéine ou au contraire la laisser diffuser aux temps tardifs de l'angiographie.

Le micro-anévrisme est parfois difficile à distinguer en ophtalmoscopie d'une hémorragie rétinienne ponctiforme. L'angiographie permet cette distinction, le micro-anévrisme apparaissant hyperfluorescent, alors que l'hémorragie rétinienne reste sombre. Néanmoins, cette distinction n'a pas d'importance clinique, puisque c'est le nombre global de micro-anévrismes et d'hémorragies rétinienne qui est le principal marqueur de la sévérité de la rétinopathie diabétique.

Les micro-anévrismes peuvent s'occlure spontanément, mais sont souvent alors remplacés par d'autres micro-anévrismes. L'augmentation progressive du nombre des micro-anévrismes est un bon indice de progression de la RD [2]. Par ailleurs, la vitesse du *turn-over* des micro-anévrismes au pôle postérieur serait un critère prédictif d'évolution vers la maculopathie [3].

Le nodule cotonneux apparaît en angiographie sous forme d'une zone hypofluorescente, à la fois par masquage, lié à l'opa-

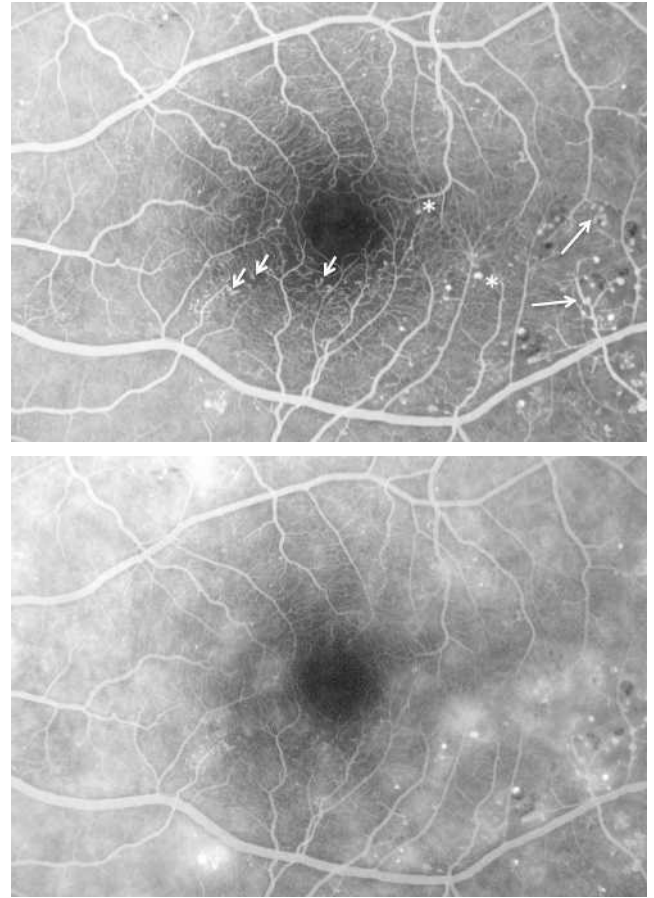


Fig. 8-19 Micro-angiopathie diabétique associée à des AMIR.

Pôle postérieur (a). Au temps artérioveineux, il existe une dilatation importante des capillaires maculaires, associée à une petite irrégularité du contour de la ZAC et une augmentation des espaces intercapillaires. Les micro-anévrismes (*) et les AMIR (flèches) se sont développés sur les bords des zones de non-perfusion capillaire. Il existe des territoires de non-perfusion en temporal du pôle postérieur, bordés également d'AMIR (flèches). Au temps tardif, il existe des diffusions de fluorescéine à partir des micro-anévrismes, des AMIR et, à un moindre degré, des capillaires dilatés (b). (Clichés du Dr G. Quentel.)

cification blanche des axones par le matériel axoplasmique, et par non-perfusion capillaire secondaire à l'occlusion d'une artériole précapillaire (fig. 8-20). Aux temps tardifs de l'angiographie, l'aspect est variable : lorsque le nodule cotonneux est récent, il y a peu de coloration tardive ; lorsqu'il est plus ancien, il y a souvent dilatation des capillaires de voisinage avec coloration tardive par les bords.

Les diffusions de fluorescéine traduisent la rupture de la BHR interne et la perméabilité anormale qui en résulte. Elles sont visibles sur les clichés tardifs de l'angiographie (fig. 8-19 et 8-21). Ces diffusions peuvent provenir d'anomalies localisées (on peut les appeler alors focales) comme les micro-anévrismes ou, à un stade plus évolué, d'AMIR ou être plus étendues, mal définies, à partir de la paroi des capillaires rétinienés devenus perméables. Ces diffusions angiographiques ne sont pas synonymes d'œdème (fig. 8-21). En effet, l'état d'hydratation de la rétine est la résultante de phénomènes dynamiques très actifs : tant que les fluides qui diffusent dans la rétine sont réabsorbés efficacement, grâce aux mécanismes de déshydratation (épithélium pigmentaire, cellules de Müller), il n'y a pas d'accumulation de liquide dans le tissu rétinien et donc, pas d'œdème. C'est seulement lorsqu'apparaissent des logettes cystoïdes en angiographie (voir ci-dessous) que l'on peut parler d'œdème.

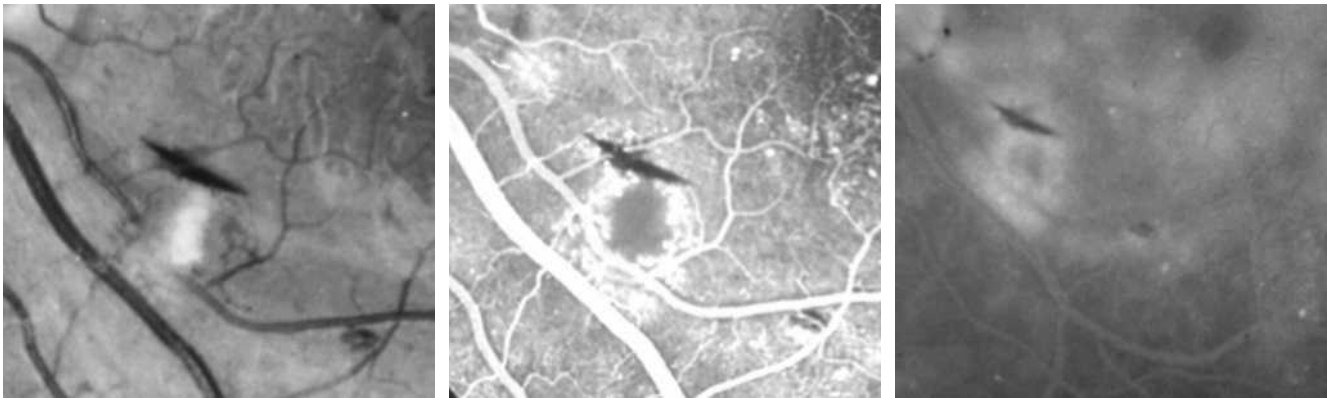


Fig. 8-20 Nodule cotonneux.

a | b | c

a. Cliché anérythre. Le nodule cotonneux a un aspect blanc, duveteux. Son axe est perpendiculaire au faisceau des fibres optiques. On note un déficit arciforme correspondant aux fibres optiques atrophiées. Le nodule cotonneux est associé à une hémorragie en flammèche. b. Temps artérioveineux de l'angiographie. Il existe une hypofluorescence par masquage par le matériel axoplasmique, mais aussi par non-perfusion dans le territoire du nodule cotonneux (occlusion d'une artériole). Les capillaires sur les bords du nodule cotonneux sont dilatés et irréguliers et il existe une prolifération d'AMIR. c. Temps tardif. Diffusion de fluorescéine à partir des capillaires dilatés et des AMIR.

Maculopathie diabétique (micro-angiopathie diabétique sévère)

On parle de maculopathie diabétique lorsque les occlusions capillaires et diffusions sont sévères et à l'origine d'une ischémie rétinienne maculaire ou d'un OM menaçant la vision.

■ ISCHÉMIE RÉTINIENNE MACULAIRE

L'ischémie maculaire est la résultante d'une occlusion étendue des capillaires maculaires. On parle de maculopathie ischémique lorsque la ZAC est agrandie avec un diamètre horizontal supérieur à plus de deux fois son diamètre normal, soit 2 fois 500 μm (fig. 8-22 à 8-24 et voir fig. 5-54). Bresnick a montré que la vision ne commençait à s'altérer que lorsque le diamètre de la zone avasculaire centrale était supérieur à 1000 μm [4].

Des proliférations d'AMIR sur les bords de la zone avasculaire centrale peuvent s'observer (fig. 8-22 et 8-23) ; celles-ci ne doivent pas être confondues avec des micro-anévrismes. Ce sont des anomalies vasculaires, de petit calibre, de forme irrégulière, prenant un aspect en « bourgeons » ou en « tortillons ». En angiographie, elles apparaissent sous forme d'un bourgeonnement vasculaire se développant à partir de la paroi d'une veinule, au sein d'un territoire de non-perfusion capillaire, voire artériolaire. Leur paroi laisse diffuser modérément ou non la fluorescéine. Elles constituent une réponse néovasculaire à l'ischémie locale.

D'autres lésions témoignant de la souffrance ischémique de la rétine peuvent siéger au pôle postérieur, telles que des hémorragies en taches, de plus grande taille et plus profondes que les hémorragies ponctiformes (fig. 8-24), des anomalies veineuses en chapelet. Celles-ci, appelées également veines moniliformes, représentent des segments de veinules ou de veines rétinienne dilatées associées à des zones de rétrécissement veineux. Elles sont bien visibles en ophtalmoscopie et représentent des signes indirects d'ischémie rétinienne. En angiographie, leur paroi est souvent hyperfluorescente.

Le développement de néovaisseaux pré-rétiniens dans la région maculaire est rare, mais possible. L'angiographie permet de détec-

ter des néovaisseaux débutants qui pourraient échapper à l'examen du fond d'œil (fig. 8-23). Ils sont en général situés à proximité ou au bord postérieur des territoires de non-perfusion. Ils s'imprègnent dès le temps veineux précoce de l'angiographie et laissent diffuser le colorant de façon intense. Lorsque les néovaisseaux sont plus évolués, ils se composent de vaisseaux afférents et efférents et d'une frange de prolifération faite de néocapillaires. Ils sont habituellement en dérivation sur une veine ou une veinule. L'angiographie pourra aider à différencier les néovaisseaux pré-rétiniens débutants des AMIR qui restent intrarétiniens et diffusent peu, mais ils sont souvent considérés comme étant des néovaisseaux intrarétiniens. L'angiographie peut également aider à diagnostiquer des néovaisseaux prépapillaires débutants qui se manifestent par une diffusion prépapillaire.

■ ŒDÈME MACULAIRE

L'OM est avant tout défini par un épaissement de la rétine maculaire, diagnostiqué au mieux par l'OCT. Il est en général, dans la maculopathie diabétique, secondaire à une rupture de la BHR interne, et l'angiographie est utile pour identifier l'origine des diffusions de fluorescéine.

Celles-ci peuvent être focales à partir d'un ou de plusieurs micro-anévrismes ou AMIR. On peut parler à ce stade d'OM focal. Il est le plus souvent associé à des exsudats organisés en « couronne » autour des micro-anévrismes dont ils sont issus (qualifiés alors de circonés), mais les exsudats peuvent être absents (fig. 8-25 à 8-27). Cet œdème peut être minime, modéré ou sévère selon sa localisation par rapport au centre de la macula (voir plus loin chapitre 8.7). L'angiographie, qui permet de visualiser et localiser les micro-anévrismes à l'origine des diffusions, aidera à la décision thérapeutique. En effet, lorsque les micro-anévrismes à l'origine de l'OM modéré sont situés à plus de 1000 μm du centre de la macula, un traitement par laser peut être proposé ; en revanche, lorsque les micro-anévrismes sont plus proches, notamment au niveau de la maille capillaire fovéolaire, le laser doit être proscrit.

Les diffusions de fluorescéine peuvent provenir de la paroi des capillaires rétinien et toucher tout le lit capillaire maculaire. Dans ce cas, il existe une hyperfluorescence diffuse du pôle postérieur ; en l'absence de logettes cystoïdes, on ne pourra parler d'œdème qu'en cas d'épaississement rétinien associé. En revanche, la visualisation de logettes cystoïdes, aux temps tardifs de l'angiographie, permet d'affirmer l'œdème (fig. 8-28 et 8-29) puisque ces logettes témoignent de l'accumulation de liquide dans le tissu rétinien.

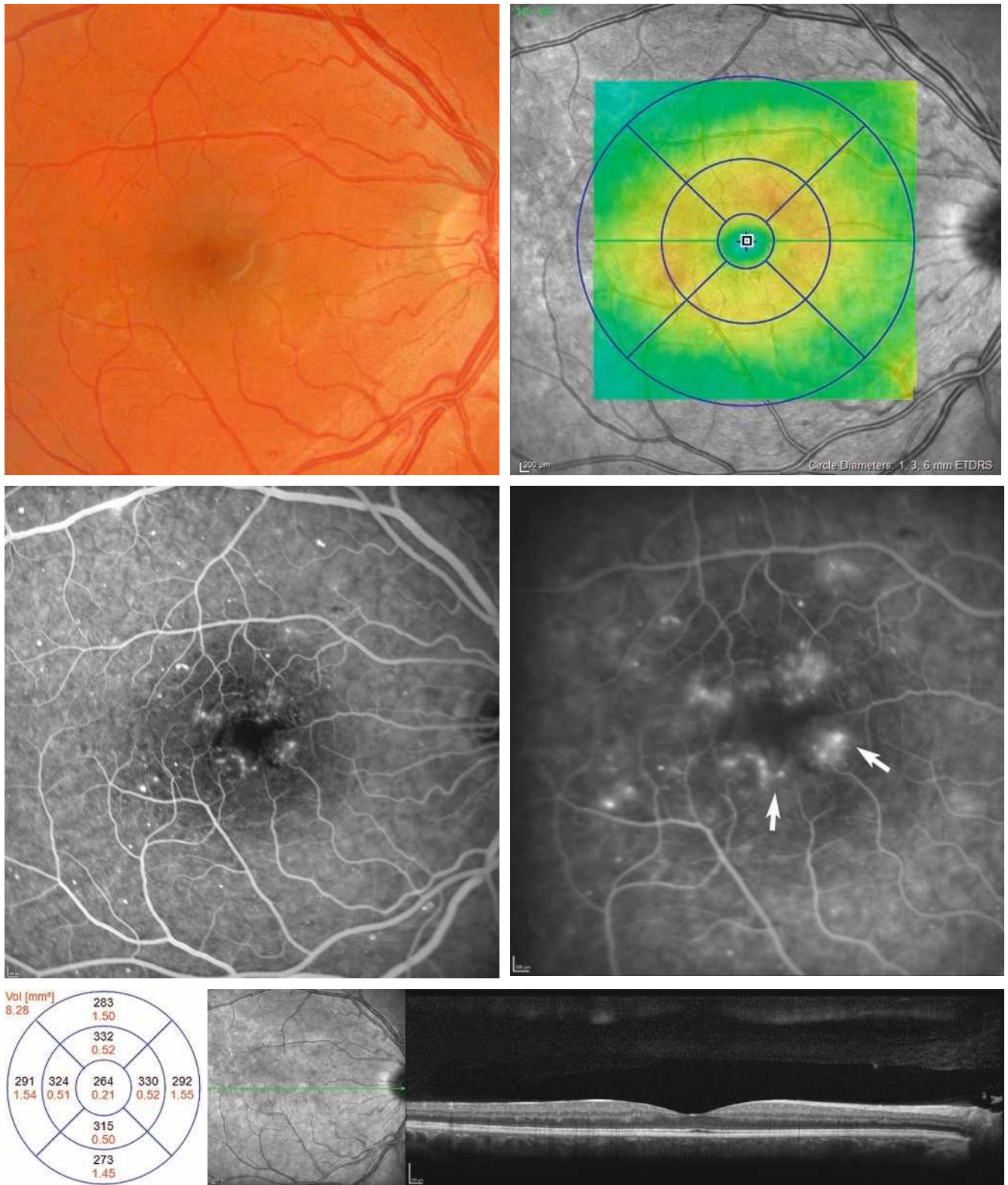


Fig. 8-21 Diffusion de fluorescéine sans œdème maculaire.

Le fond d'œil ne montre aucun signe d'OM, pas d'exsudat ni d'épaississement central visible (a). Le *mapping* a un aspect normal (b). On note pourtant une diffusion angiographique (d, flèches) au cours de la séquence (c, temps précoce ; d, temps tardif). L'épaisseur centrale est normale à 264 μ (e) ; le profil maculaire est également normal (f).

a	b
c	d
e	f

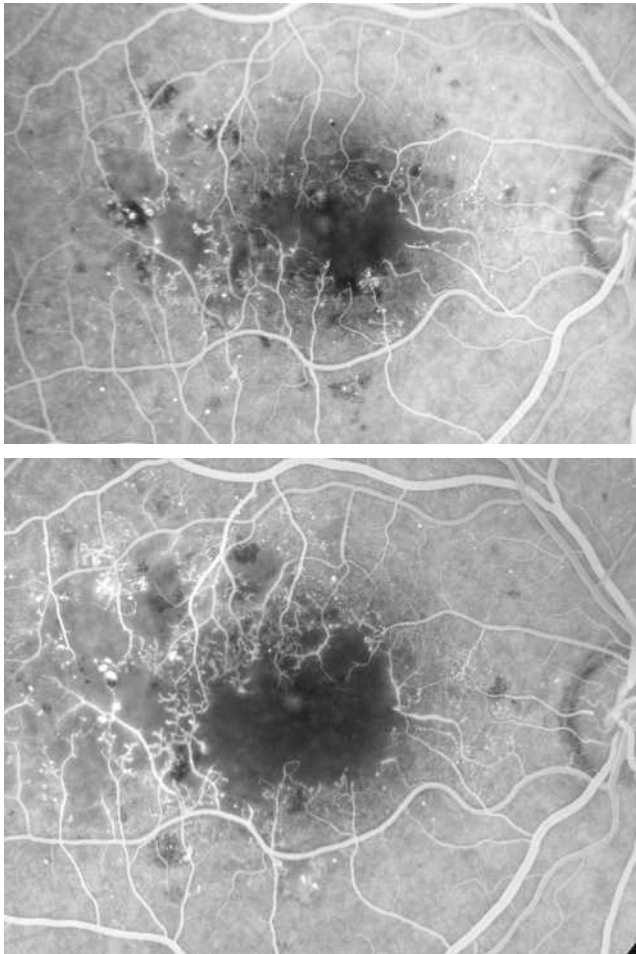


Fig. 8-22 Maculopathie ischémique. Évolution sur 2 ans.

a. Territoires de non-perfusion capillaire étendus, à l'origine d'un élargissement important de la zone avasculaire centrale. Le contour normal de la ZAC n'est plus discernable. On note de nombreuses proliférations d'AMIR au pourtour des territoires de non-perfusion.
 b. 2 ans plus tard, la maculopathie ischémique s'est aggravée avec une extension des zones de non-perfusion, notamment en temporal de la macula. L'acuité visuelle s'est effondrée.
 (Clichés du Dr G. Quentel.)

a
b

La présence d'une logette fovéolaire centrale est un élément de gravité. Les logettes peuvent réaliser une image en « pétales de fleur » (fig. 8-28) ou en « nids d'abeilles » (fig. 8-26 et 8-29) selon la localisation des kystes intrarétiniens. Les logettes centrales peuvent être diagnostiquées dès les temps précoces de l'angiographie par l'effet fenêtre que produit le refoulement du pigment jaune par ces logettes (voir chapitre 5.2).

Parfois, l'épaississement rétinien maculaire diagnostiqué en OCT ne s'accompagne que de discrètes diffusions de fluorescéine. Cela peut être le cas des OMD tractionnels : l'absence de diffusion aux temps tardifs confirme alors le rôle majeur de la composante tractionnelle aux dépens de la composante microvasculaire dans la genèse de l'œdème, et aide à poser l'indication d'une vitrectomie (fig. 8-30).



Fig. 8-23 Maculopathie ischémique au cours d'une rétinopathie diabétique proliférante.

On note un agrandissement de la ZAC, la présence de nombreux microanévrismes et AMIR au pôle postérieur. Il existe une hyperfluorescence en temporal du pôle postérieur, correspondant à un néovaisseau préretinien débutant.

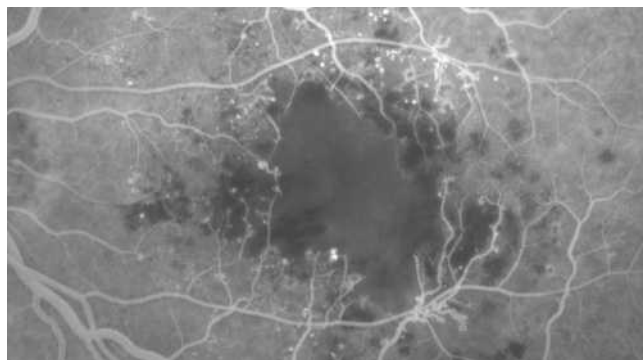
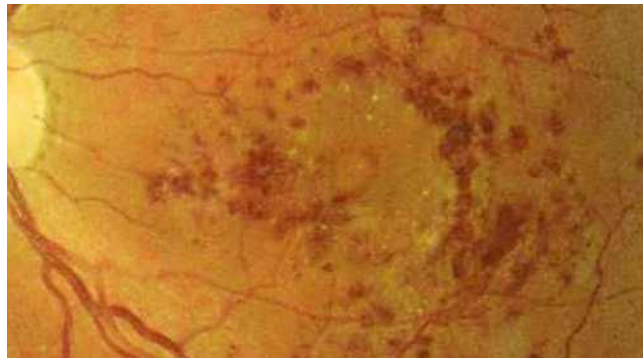


Fig. 8-24 Infarctissement hémorragique de la macula.

a. Cliché en couleurs. La maculopathie ischémique est suspectée dès l'examen clinique, devant la présence de nombreuses hémorragies profondes, en taches, dans la région maculaire. b. L'angiographie confirme la maculopathie ischémique majeure.

a
b

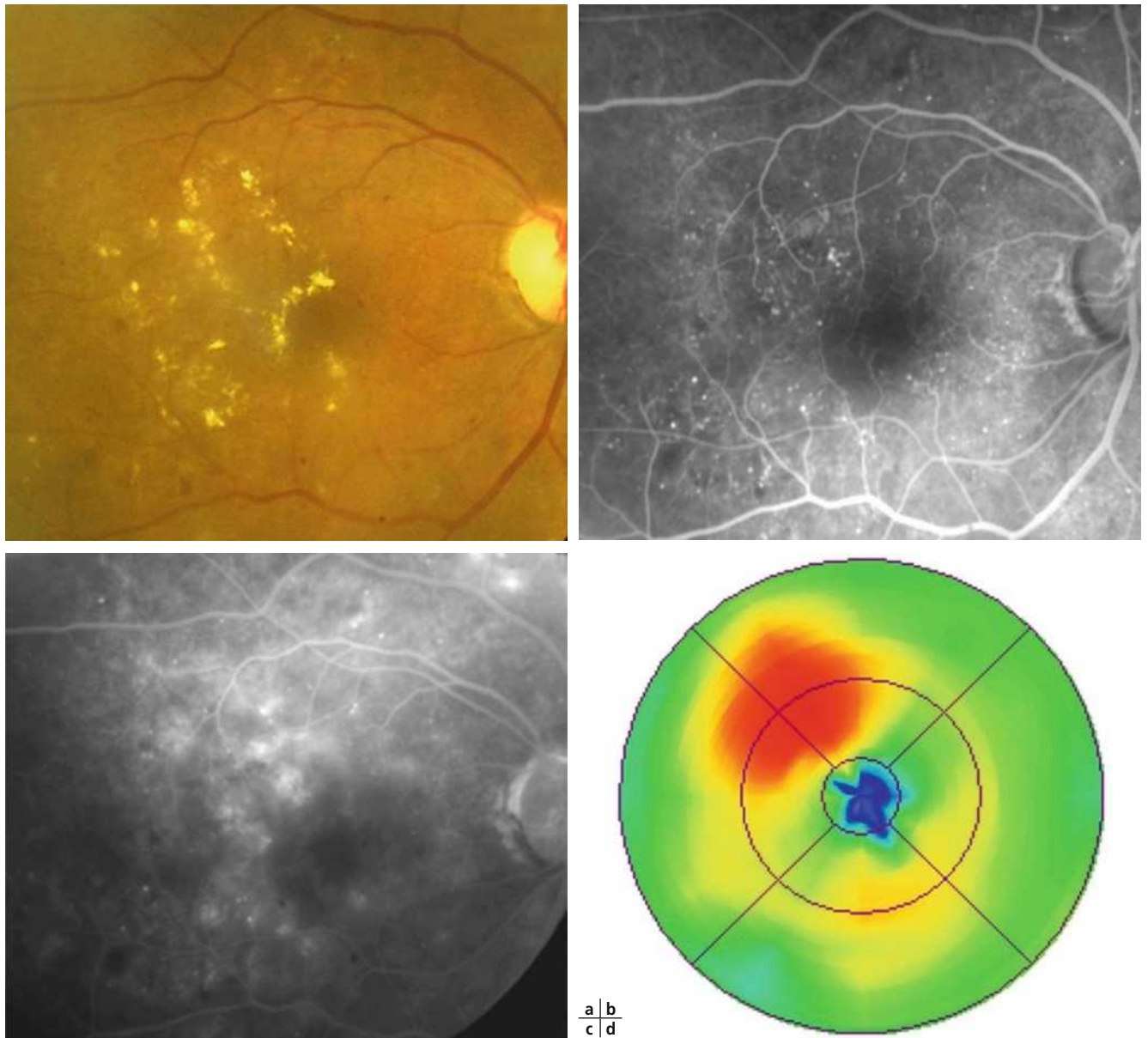
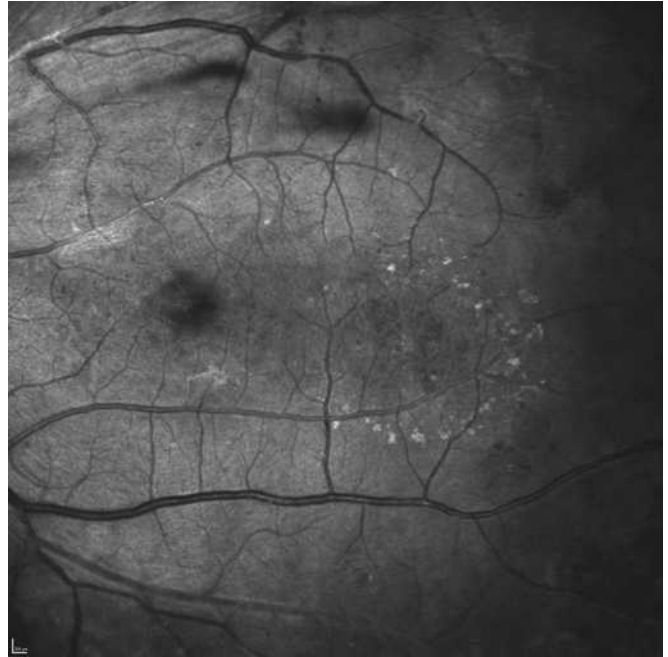


Fig. 8-25 Œdème maculaire focal modéré.

a. Cliché en couleurs. Exsudats circinés temporomaculaires n'atteignant pas le centre de la macula. L'acuité visuelle est de 10/10. b. Temps artérioveineux. c. Temps tardif. L'angiographie objective les micro-anévrysmes dont les exsudats sont issus et les diffusions à partir de ces micro-anévrysmes. d. La cartographie OCT objective l'épaississement maculaire en regard des exsudats circinés, permettant d'affirmer et de localiser l'OM. Celui-ci est modéré car il n'atteint pas la zone centrale de la macula, mais la menace. Il existe donc une indication à un traitement par laser focal.



a
b
c
d

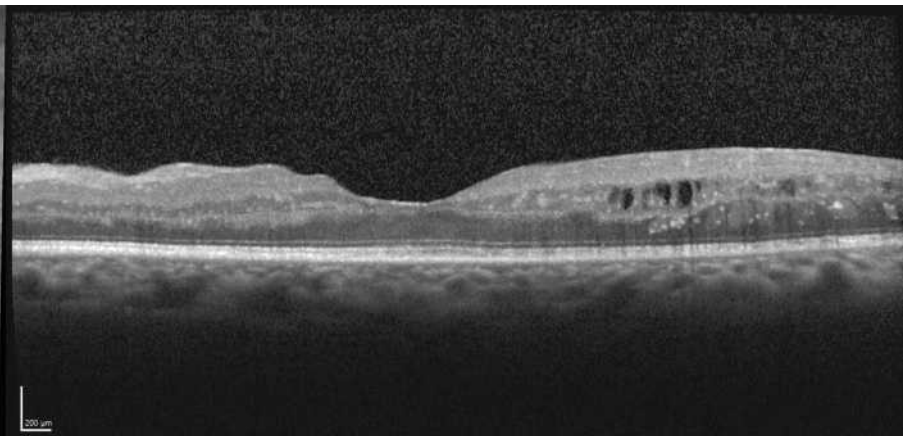
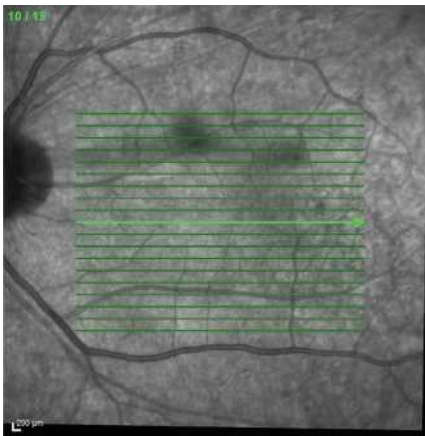
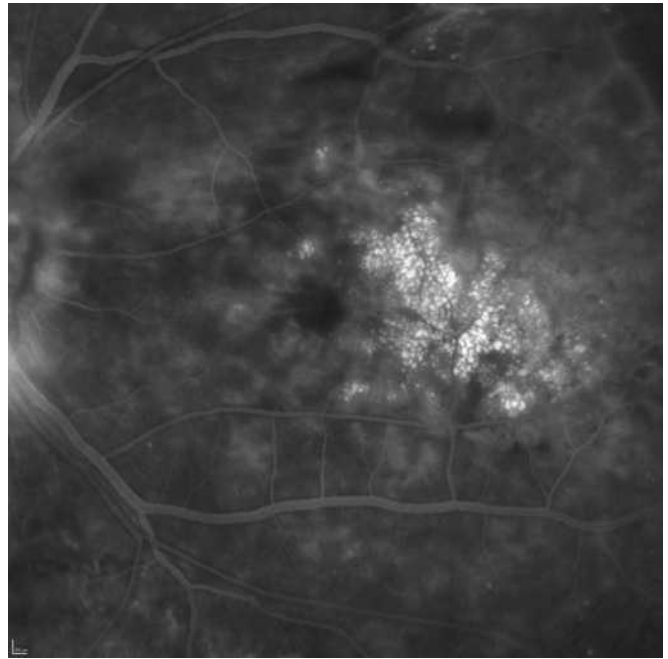
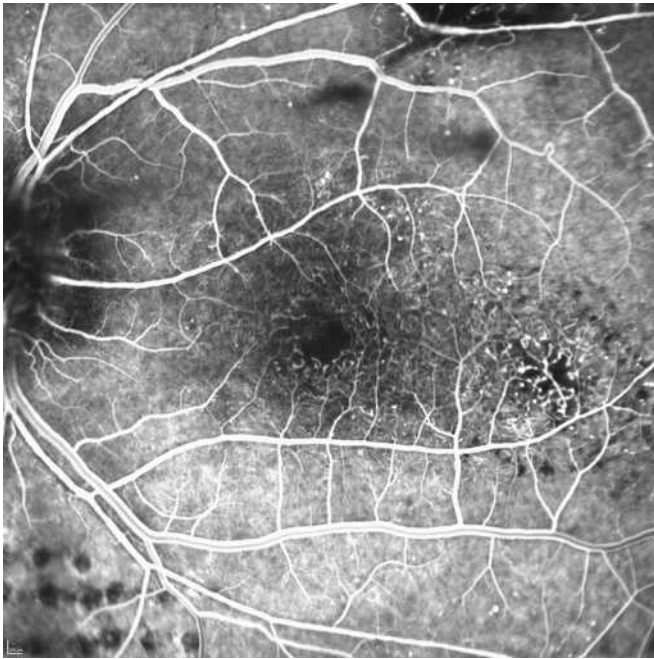


Fig. 8-26 Œdème maculaire modéré microkystique.

a. Cliché monochromatique vert. Exsudats cirqués temporomaculaires. b. Au temps artérioveineux de l'angiographie, on observe la présence de nombreux micro-anévrysmes au pôle postérieur, une rupture de la maille capillaire périfovéolaire et des AMIR, situées au centre de la circlinée, en temporal du pôle postérieur. c. OM microkystique en nids d'abeilles en temporal du pôle postérieur. d. La coupe OCT horizontale montre les kystes intrarétiniens au sein de la couche nucléaire interne, associés aux exsudats. L'épaisseur centromaculaire est normale, l'OMD est modéré.

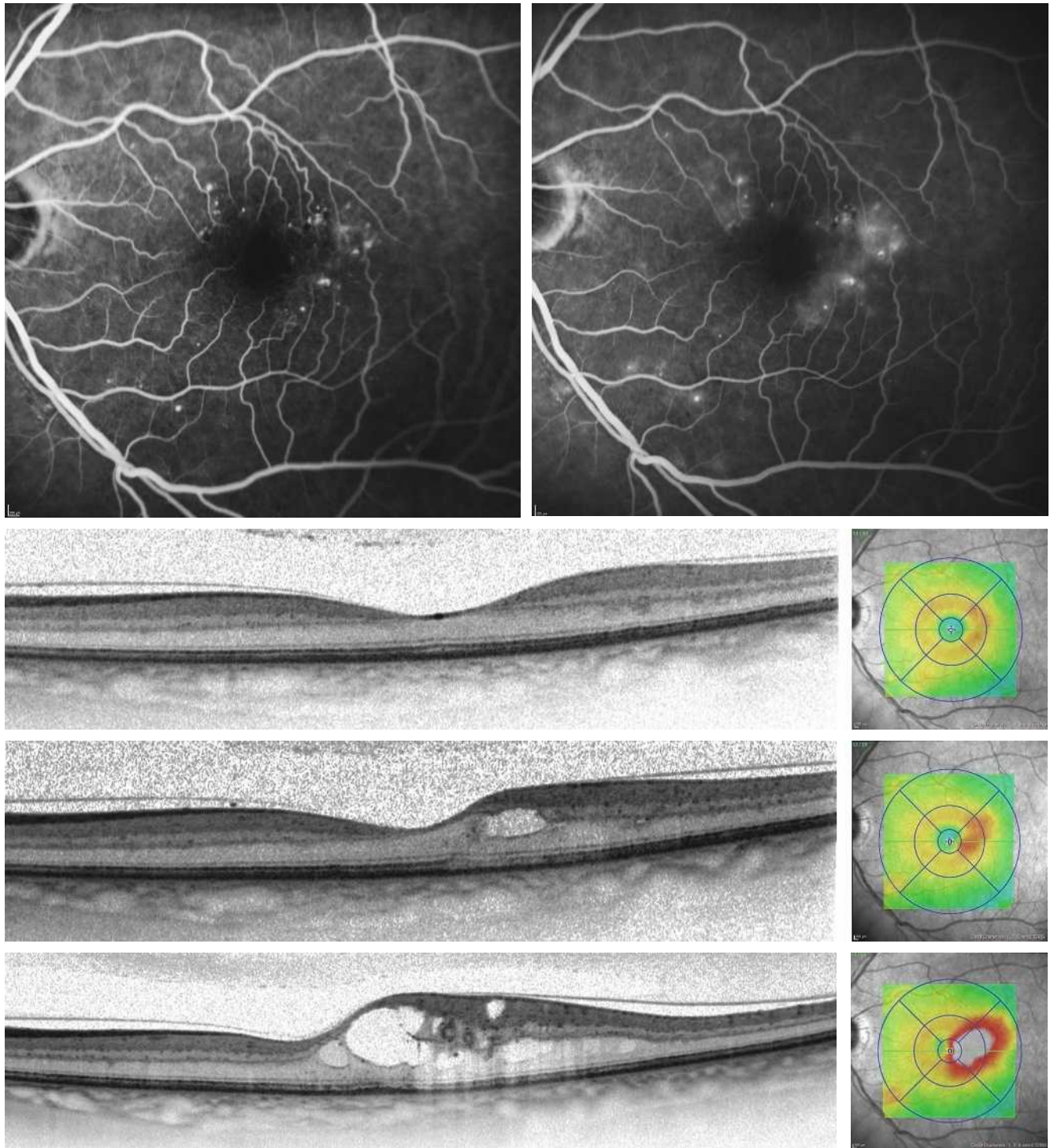


Fig. 8-27 Évolution naturelle d'un œdème maculaire diabétique.

a, b. Angiographie initiale : temps précoce (a). Il existe des micro-anévrismes dans la région maculaire, prédominant en temporal de la fovéa ; le cliché tardif (b) objective des diffusions à partir de ces micro-anévrismes. c. Coupe OCT horizontale contemporaine de l'angiographie : il n'y a pas d'OM, si ce n'est en c2 (cartographie maculaire) une épaisseur temporemaculaire dans les limites de la normale. d. Coupe OCT réalisée 3 mois plus tard, un kyste intrarétinien est apparu dans la couche plexiforme externe. L'épaisseur centromaculaire est normale, l'OM est modéré (d2 : cartographie maculaire). e. Coupe OCT réalisée 3 mois plus tard, l'OM s'est aggravé et est devenu sévère. Les kystes intrarétiniens se sont étendus dans la plexiforme externe, il existe une petite logette centrale, deux micro-anévrismes sont bien visibles sur la coupe OCT. Cartographie maculaire (e2) correspondant à une augmentation de l'épaisseur maculaire en temporal supérieur.

a	b
c1	c2
d1	d2
e1	e2

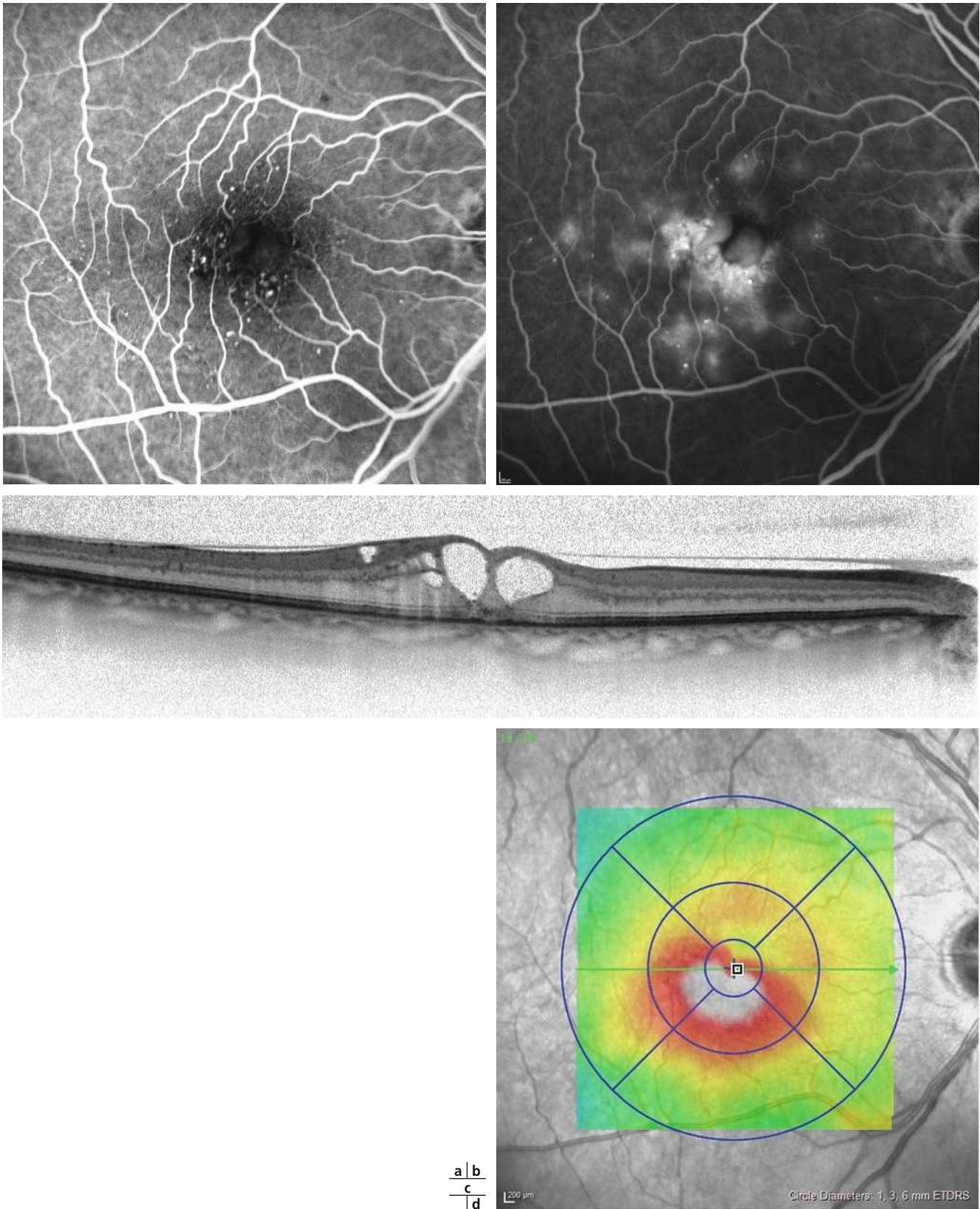


Fig. 8-28 Œdème maculaire cystoïde en « pétales de fleur ».

a. Angiographie au temps artérioveineux : rupture de la maille capillaire périfovéolaire, micro-territoires d'occlusions capillaires, bordés de nombreux micro-anévrismes juxtafovéolaires. On observe une hyperfluorescence par effet fenêtre en regard des logettes centrales, liée au refoulement du pigment jaune maculaire. b. Cliché tardif de l'angiographie : diffusions à partir des micro-anévrismes et remplissage de logettes cystoïdes en pétales de fleur, qui semblent localisées au niveau des zones d'occlusion capillaire, et de deux logettes centrales de grande taille. c. Coupe OCT horizontale. Les deux logettes centrales sont bien visibles ainsi que des logettes de plus petite taille dans les couches nucléaire interne, plexiforme externe et dans la couche des cellules ganglionnaires. Interruption centrale localisée de l'ellipsoïde et de la limitante externe. Présence d'un décollement périfovéolaire du vitré. d. Cartographie maculaire objectivant l'épaississement maculaire central.

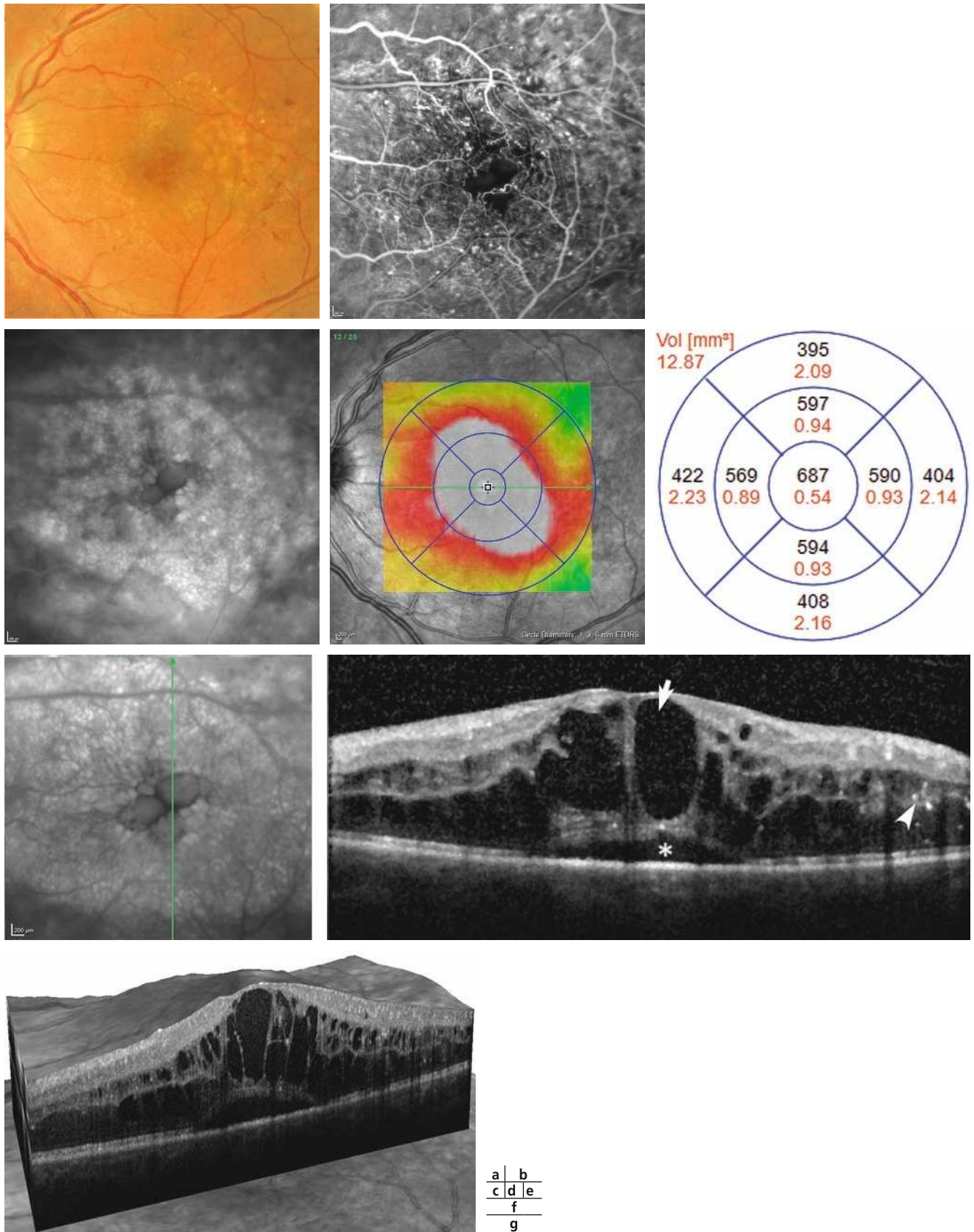


Fig. 8-29 Œdème maculaire diabétique sévère en nids d'abeilles.

a. Au fond d'œil, il n'y a ni exsudat, ni hémorragie. On devine les logettes cystiques centrales. b. Au temps artérioveineux de l'angiographie à la fluorescéine, on note une raréfaction capillaire centromaculaire avec une zone avasculaire centrale élargie, de nombreux micro-territoires non perfusés au pôle postérieur et de nombreuses AMIR. c. Les larges logettes centrales sont bien visibles sur le cliché infrarouge. d, e. La cartographie maculaire objective l'épaississement maculaire central et le quantifie. f, g. Sur la coupe OCT, on note un épaississement important de la rétine maculaire, des logettes optiquement vides (flèche), surtout présentes dans les couches nucléaire interne et plexiforme externe. Cet aspect optiquement « vide » est souvent associé à un remplissage intense de colorant en angiographie. On note également un décollement séreux rétinien (astérisque) et des points hyper-réflectifs (tête de flèche).

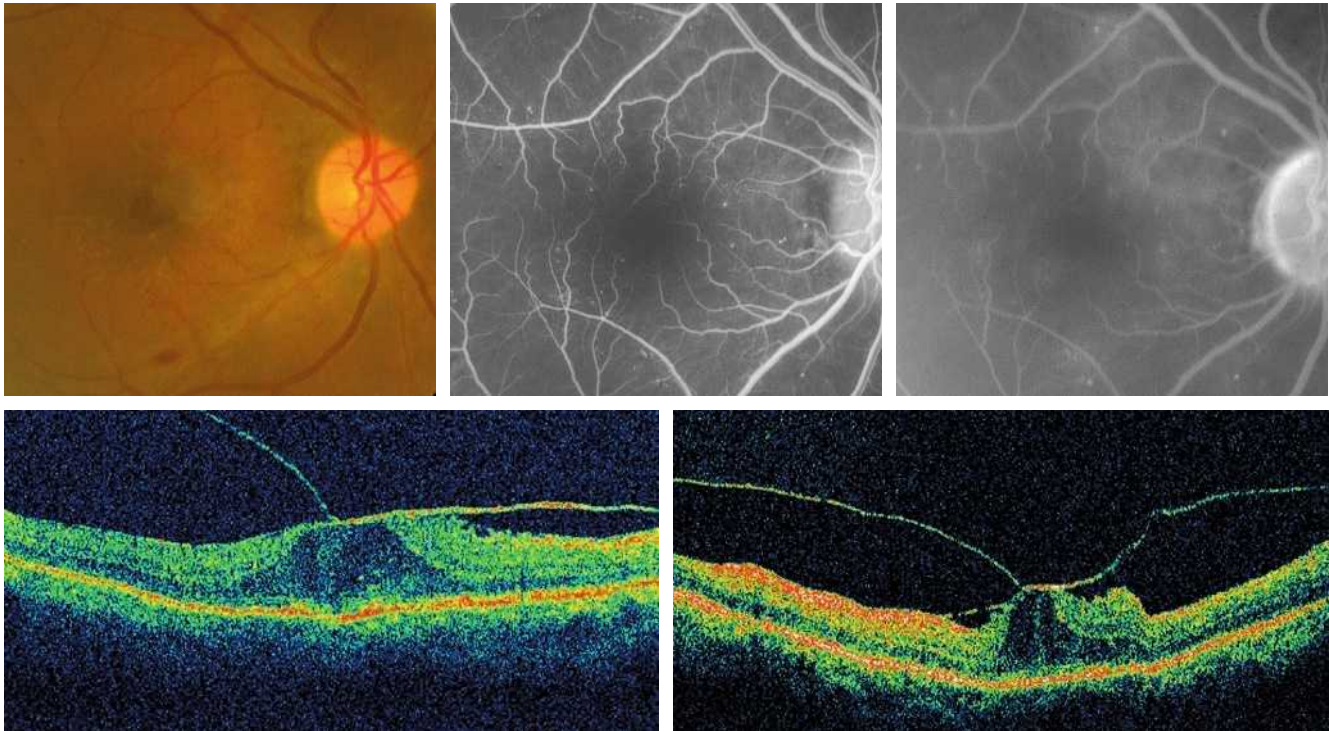


Fig. 8-30 Œdème maculaire tractionnel.

a. Cliché en couleurs. Aspect brillant à la surface de la rétine évoquant une hyaloïde postérieure épaissie. b. Temps artérioveineux de l'angiographie. Assez nombreux micro-anévrysmes au pôle postérieur. c. Temps tardif de l'angiographie. Diffusion minimale. d, e. Les coupes OCT objectivent l'épaississement maculaire, associé à une traction vitréomaculaire. La hyaloïde postérieure est épaissie et partiellement décollée de la macula sur laquelle elle exerce une traction. Il existe par ailleurs une membrane épirétinienne.

a | b | c
d | e

Indications de l'angiographie dans l'œdème maculaire diabétique

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

Elle permet de préciser :

- l'origine des diffusions (focales ou diffuses) et la localisation des anomalies microvasculaires 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, même si la classification de la rétinopathie diabétique est avant tout

basée sur l'analyse des photographies en couleurs du fond d'œil. Les angiographies dites « grand champ » sont susceptibles d'améliorer la qualité de l'analyse de la périphérie rétinienne (voir chapitre 5.2).

L'angiographie de l'iris peut être utile pour diagnostiquer une rubéose débutante : la rubéose irienne se manifeste par une diffusion de fluorescéine à partir des néovaisseaux, alors que les vaisseaux iriens normaux ne diffusent pas (eFig. 8-4).

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

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Koenig F, Bandello F. Les stades initiaux de la rétinopathie diabétique. In : Symposium International sur la rétinopathie diabétique. Revue Chibret d'Ophthalmologie 1984 ; p. 137-47.
- [2] Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1995 ; 113 : 1386-91.
- [3] Cunha-Vaz J. Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. Personalized medicine for diabetic retinopathy : the Weisenfeld award. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014 ; 55 : 5412-9.
- [4] Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, et al. Abnormalities of the foveolar avascular zone in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1984 ; 102 : 1286-93.

TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE (OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY [OCT])

D. GAUCHER, A. ERGINAY, M. NARDIN

L'essentiel

- ▶ 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 intrarétiniennes et de la jonction vitréomaculaire, 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 périphérique de la hyaloïde postérieure ne doit pas être confondu avec une traction vitréomaculaire. Dans le premier cas, la hyaloïde postérieure est fine, non tendue et a un aspect biconvexe, de part et d'autre de son attache fovéolaire. 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 rétrofovéolaires, points hyper-réflexifs, amincissement de la rétine interne, ruptures de la couche ellipsoïde et/ou de la membrane limitante externe.

Définition OCT de l'œdème maculaire diabétique

L'OM est défini comme un épaissement rétinien dû principalement à l'accumulation de fluide dans l'espace extracellulaire du tissu rétinien, suite à une rupture de la BHR (principalement interne). La définition clinique classique de l'OMD date des études de l'ETDRS dans les années 1990 [1, 2] et repose sur l'analyse des photographies stéréoscopiques du fond d'œil. L'OCT a permis une mesure objective de l'œdème.

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'OCT (voir chapitre 5.2). En pratique clinique, on peut considérer qu'une rétine est épaissie lorsque l'épaisseur centromaculaire (1000 μ centraux de la grille ETDRS) est supérieure à 250 μ pour le *time-domain optical coherence tomography* (TD-OCT) [3] et environ 300–350 μ pour le *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT) [4].

L'épaississement rétinien central n'est pas le seul critère : la présence d'espaces hyporéflexifs intrarétiniens, de liquide sous-rétinien, la perte de la dépression fovéolaire sont d'autres critères tomographiques associés aux OM. Ces signes ont une importance clinique, surtout en absence d'épaississement rétinien visible au fond d'œil. En effet, Bressler et le Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRnet) ont montré qu'un épaissement rétinien mesuré entre 225 et 299 μ (souvent dû à la présence de micrologettes intrarétiniennes) en TD-OCT, évoluait dans 25 à 50 % des cas vers un OMD significatif à 2 ans [5].

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 intrarétiniennes possiblement atteintes au cours de l'OMD. Ils permettent également une analyse précise de la jonction vitréomaculaire souvent pathologique chez le patient diabétique.

■ MICRO-ANÉVRISMES

Le premier signe de la RD est les micro-anévrismes correspondant à une ectasie de 10 à 100 μ m développée à partir de la paroi d'un capillaire rétinien. Ils siègent le plus souvent au niveau du pôle postérieur. Les diffusions à partir des micro-anévrismes peuvent être à l'origine d'un OM.

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 (fig. 8-31 et 8-32) [6] ;
- la présence plus ou moins marquée d'un anneau hyper-réflexif appelé *ring sign* ou structure capsulaire qui, en cas d'absence, permet une diffusion plus importante du colorant en angiographie (fig. 8-33) [7] ;
- la présence éventuelle d'une logette cystoïde attenante et de « spots » hyper-réflexifs, tous deux significativement associés à une diffusion angiographique [7].

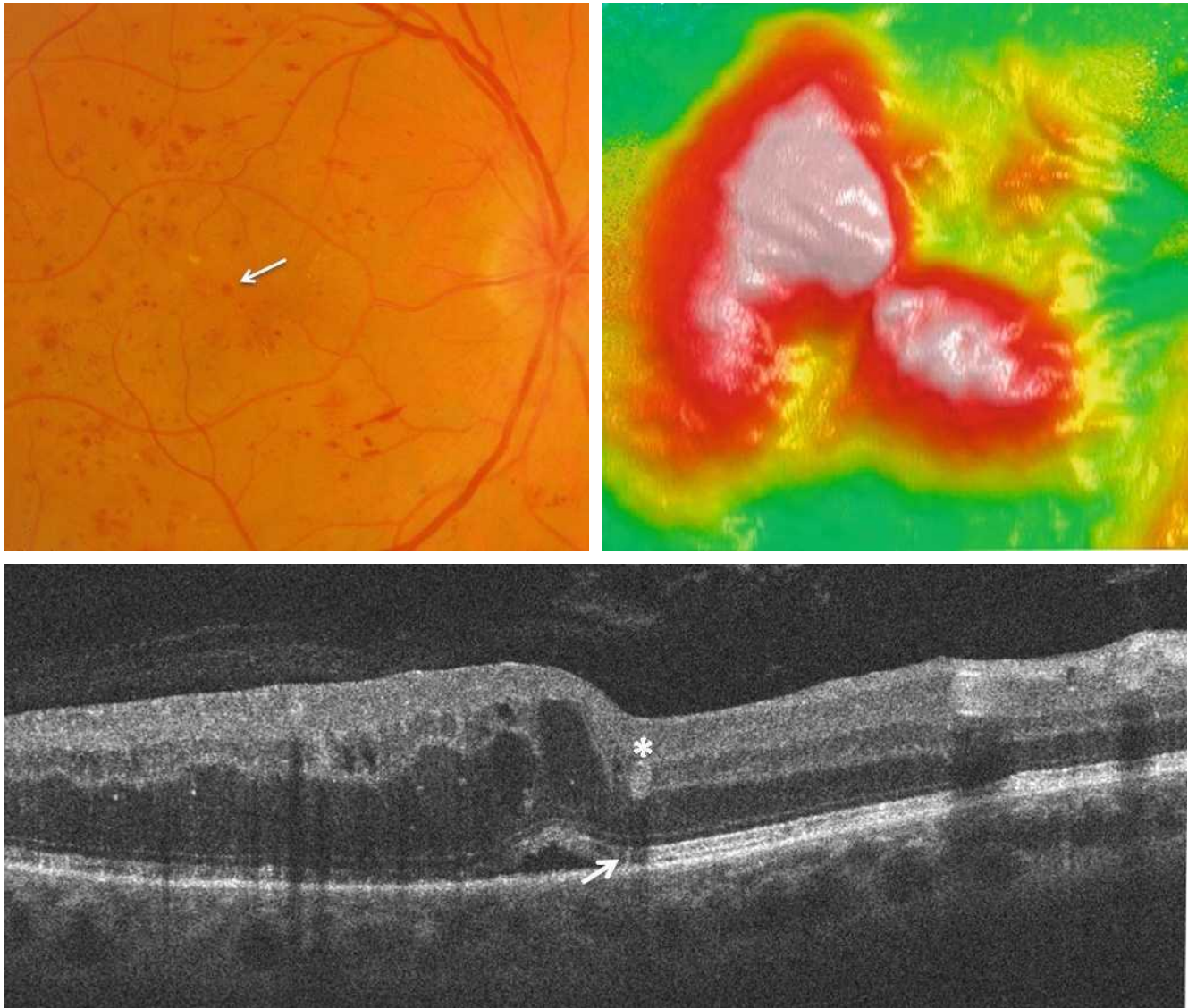


Fig. 8-31 Micro-anévrisme.

Le micro-anévrisme vu sur le fond d'œil (a, flèche) est en partie responsable de l'OM visualisé en cartographie maculaire (b). Sur la coupe OCT, il est localisé dans la couche nucléaire interne. C'est une structure hyper-réfléctive (astérisque) associée à un cône d'ombre postérieur (flèche) (c).

a | b
c

■ ÉPAISSISSEMENT RÉTINIEN, LOGETTES INTRARÉTINIENNES ET DÉCOLLEMENT SÉREUX RÉTINIEN

L'OM se définit à l'OCT par un épaississement de la rétine maculaire. Cet épaississement se manifeste sous la forme d'une augmentation de l'hyporéfléctivité 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. L'œdème est souvent associé en OCT à des points hyper-réfléctifs présents dans toute l'épaisseur rétinienne. Ils sont appelés en anglais *hyper reflective foci* et ont été décrits et étudiés depuis peu.

LOGETTES CYSTOÏDES

Les logettes cystoïdes sont des cavités kystiques hyporéfléctives intrarétiniennes, optiquement vides, siégeant principalement au niveau des couches nucléaires internes (*inner nuclear layer* [INL]) ou plexiformes externes (*outer plexiform layer* [OPL]) de la rétine. Il a été décrit une association entre la couche contenant les logettes et l'aspect angiographique de l'OM : un aspect en « rayons de miel »

ou « nids d'abeilles » correspondrait à des logettes dans l'INL (voir fig. 8-29), alors que les logettes de l'OPL donneraient plutôt un aspect pétaloïde (voir fig. 8-28) [8]. En pratique clinique ces corrélations ont peu d'importance car la présence d'une logette centrale, fovéolaire est un élément de gravité.

Au niveau angiographique, les niveaux de fluorescence ne diffèrent pas significativement entre les yeux avec et sans logettes cystoïdes [9] ; en revanche, en SD-OCT, on note souvent des logettes cystoïdes dont le contenu n'est pas optiquement vide mais hyper-réfléctif ou hétérogène. Cet aspect est corrélé à un faible remplissage de ces logettes en angiographie et à la présence de micro-anévrismes (fig. 8-34) [10].

DÉCOLLEMENT 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 hyporéfléctif, de forme ogivale, situé entre l'épithélium pigmentaire et les couches externes de la rétine (fig. 8-29 et 8-35).

La hauteur du DSR n'est pas corrélée avec l'épaississement rétinien qu'il précède parfois (fig. 8-35) [11]. Le DSR n'a pas de

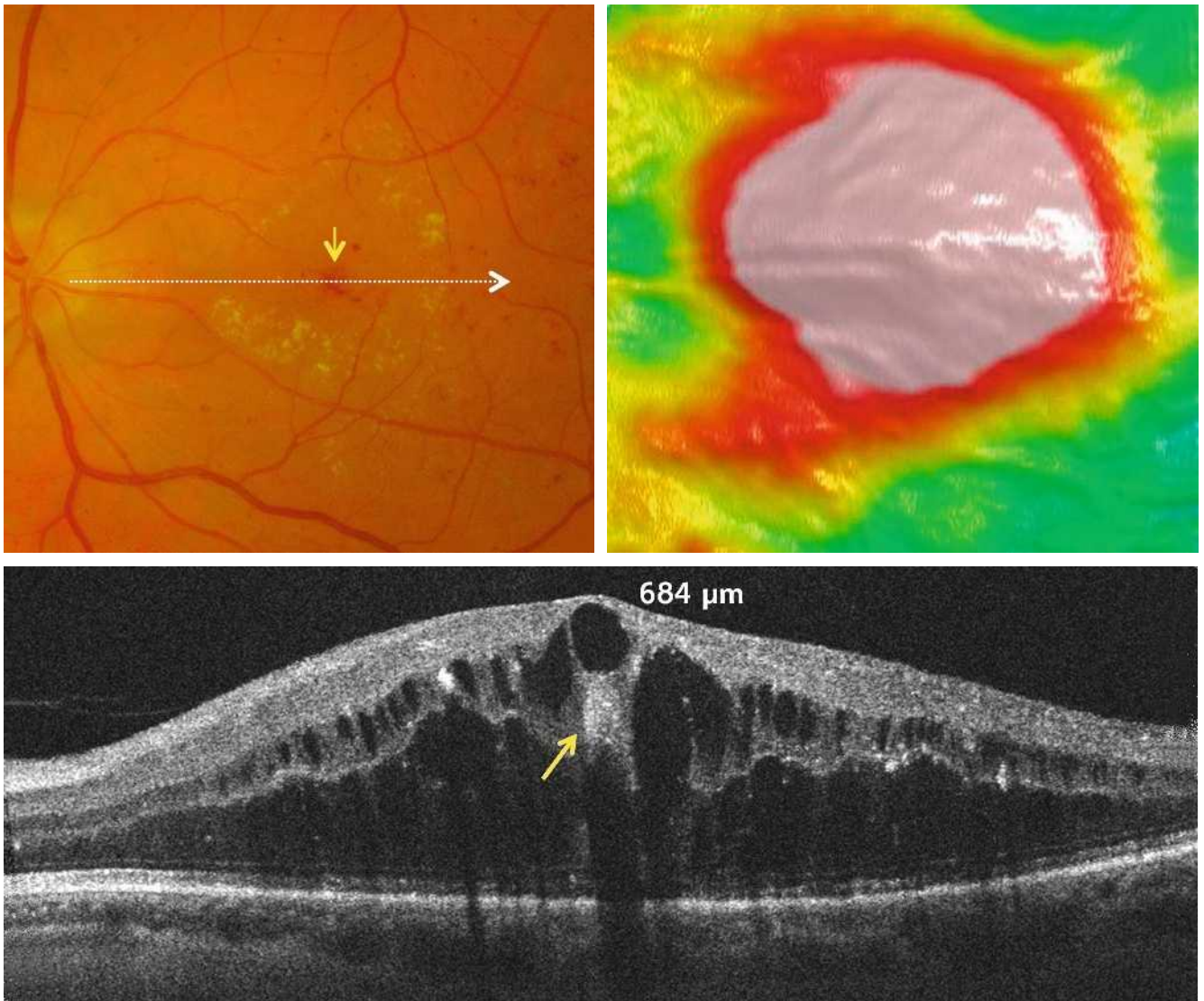


Fig. 8-32 Œdème maculaire sévère, associé à un macro-anévrisme.

a. Cliché en couleurs : OM sévère central entouré d'une couronne d'exsudats. On note des hémorragies rétiniennes centrales, ainsi qu'un macro-anévrisme. b. La cartographie maculaire objective l'épaississement maculaire central et étendu. c. Sur la coupe OCT, le macro-anévrisme est bien visible au sein de l'œdème (flèche), il est hyper-réfectif et associé à un cône d'ombre.

a | b
c

valeur pronostique péjorative au plan fonctionnel et ne semble pas toujours lié à la gravité de l'OM [11]. En revanche, les œdèmes très sévères (épais et avec des espaces cystoïdes) sont volontiers associés à un DSR.

L'origine du DSR reste discutée. Elle peut être parfois tractionnelle. Toutefois des études sur la corrélation entre le niveau de fluorescence de la rétine et l'épaisseur rétinienne suggèrent que c'est l'hyperperméabilité vasculaire périfovéolaire qui contribue le plus à la pathogenèse du DSR dans l'œdème maculaire [9]. Un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire contribue probablement également à la genèse des DSR au cours de la rétinopathie diabétique (voir chapitre 4.3) [12].

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 intrarétiniennes arrondies hyper-réfectives masquant la réflectivité du complexe épithélium pigmentaire-choriocapillaire sous-jacent (fig. 8-36 et 8-37) [13]. Il en résulte un défaut dans la ligne de profil postérieure de la rétine. Localisés le plus souvent dans les couches plexiformes, ils peuvent également s'accumuler sous la rétine ou au sein des logettes cystoïdes. Ils sont, dans la majorité des cas, associés à un épaississement rétinien témoignant de l'œdème. Lorsqu'il n'existe pas d'épaississement rétinien, l'exsudat est alors témoin d'un OM résorbé (voir fig. 8-9 et eFig. 8-2) [13]. En l'absence de traitement, 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 (fig. 8-37c et d).

POINTS HYPER-RÉFLECTIFS

Des points hyper-réfectifs ont été décrits en 2009 par Bolz et al. [14]. Ils peuvent siéger dans toute l'épaisseur de la rétine, dans les DSR ou dans les logettes cystoïdes (fig. 8-38). Leur signification n'est pas claire. Il pourrait s'agir, pour Bolz et al., de macrophages chargés de lipides, précurseurs de la formation des exsudats lipidiques. Pour

e

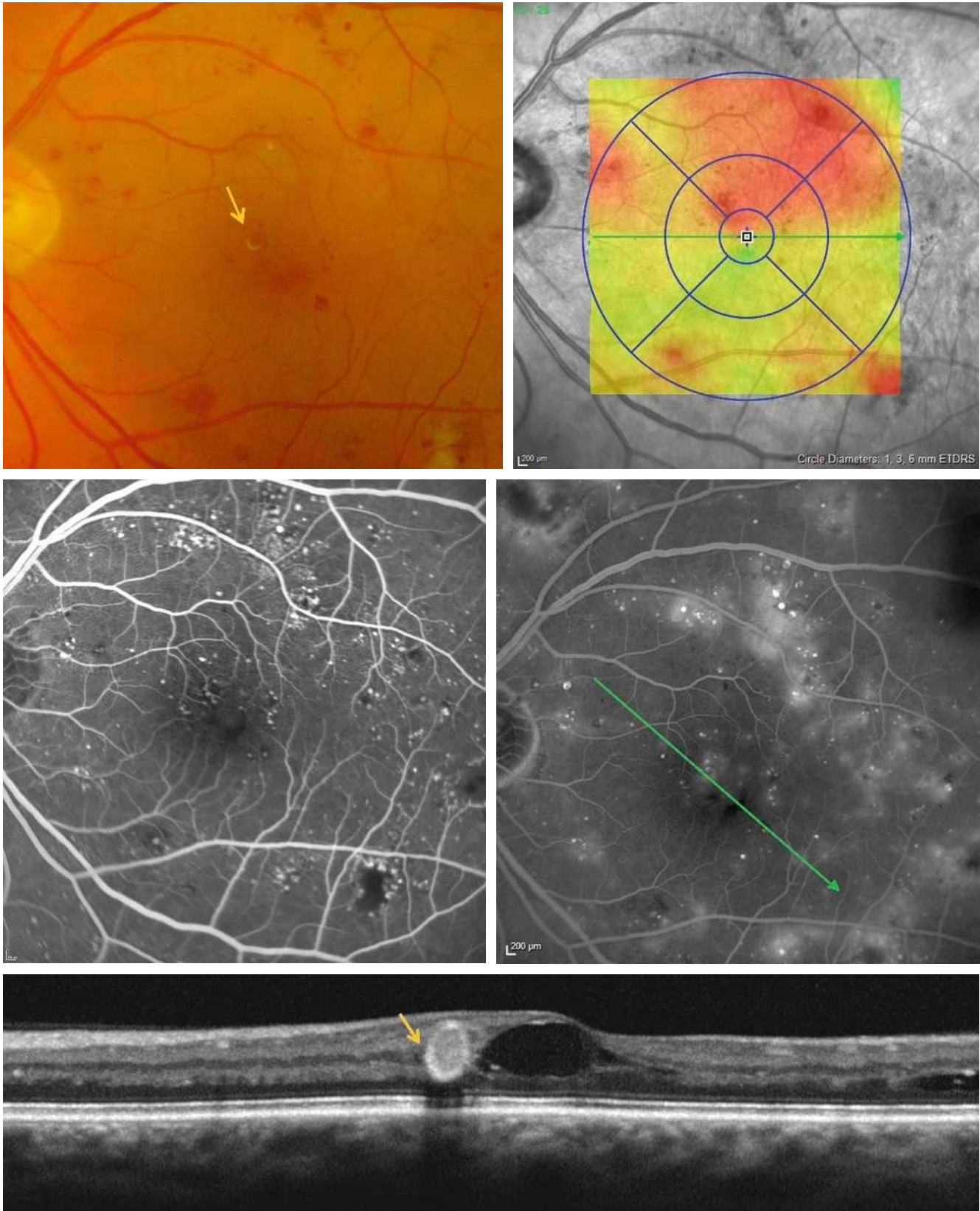


Fig. 8-33 Micro-anévrisme entouré d'un anneau hyper-réfléctif (ring sign).

a. Cliché en couleurs. On voit au centre de la macula un macro-anévrisme qui semble encapsulé (flèche). b. La cartographie maculaire objective un OM modéré. c, d. Ce macro-anévrisme est peu visible en angiographie au temps artérioveineux (c) et diffuse peu au temps tardif (d). e. Sur la coupe OCT, le macro-anévrisme apparaît hyper-réfléctif, de très grande taille. Il est entouré d'un anneau hyper-réfléctif (ring sign) et semble « encapsulé » (flèche).

a | b
c | d
e

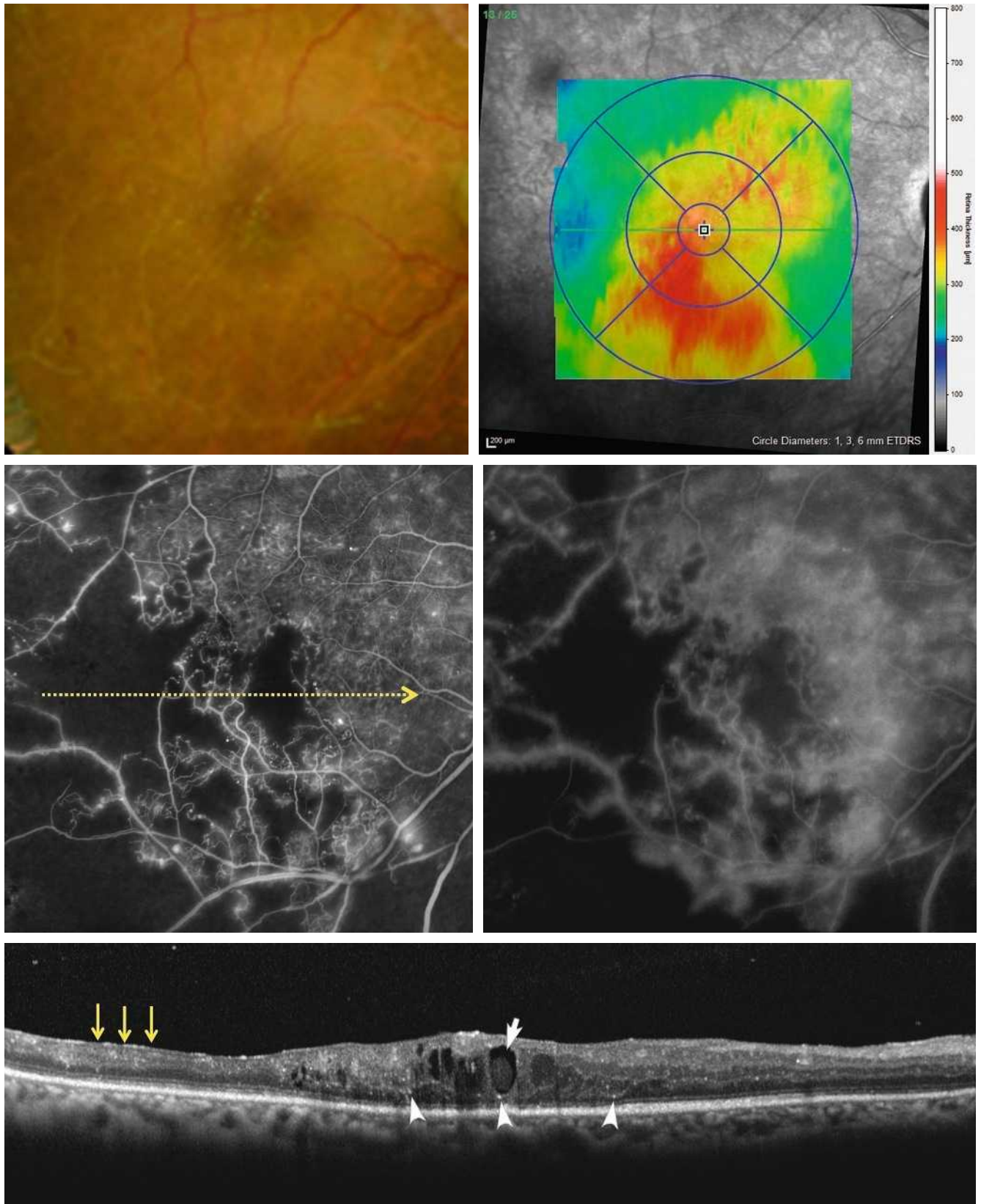


Fig. 8-34 Œdème maculaire ischémique.

Les vaisseaux de l'arcade temporale inférieure sont déshabités sur le cliché en couleurs (a). L'épaississement rétinien sur la cartographie est modéré (b), le cliché angiographique montre une disparition du lit capillaire en temporal et un élargissement de la zone avasculaire centrale signant une ischémie sévère (c). Sur la coupe OCT horizontale passant par la fovéola (e), on note des logettes cystoïdes contenant du matériel hyper-réfléctif (e, flèche blanche) : cet aspect est souvent associé à une absence de remplissage de fluorescéine en angiographie comme dans cet exemple (d). On note également la présence de points hyper-réfléctifs surtout dans la couche des noyaux des photorécepteurs (têtes de flèche). L'origine de ces points est discutée, ils sont de mauvais pronostic et associés à une rupture de la limitante externe et/ou des photorécepteurs. La rétine interne est amincie dans la zone de rétine ischémique (flèches jaunes).

a	b
c	d
e	

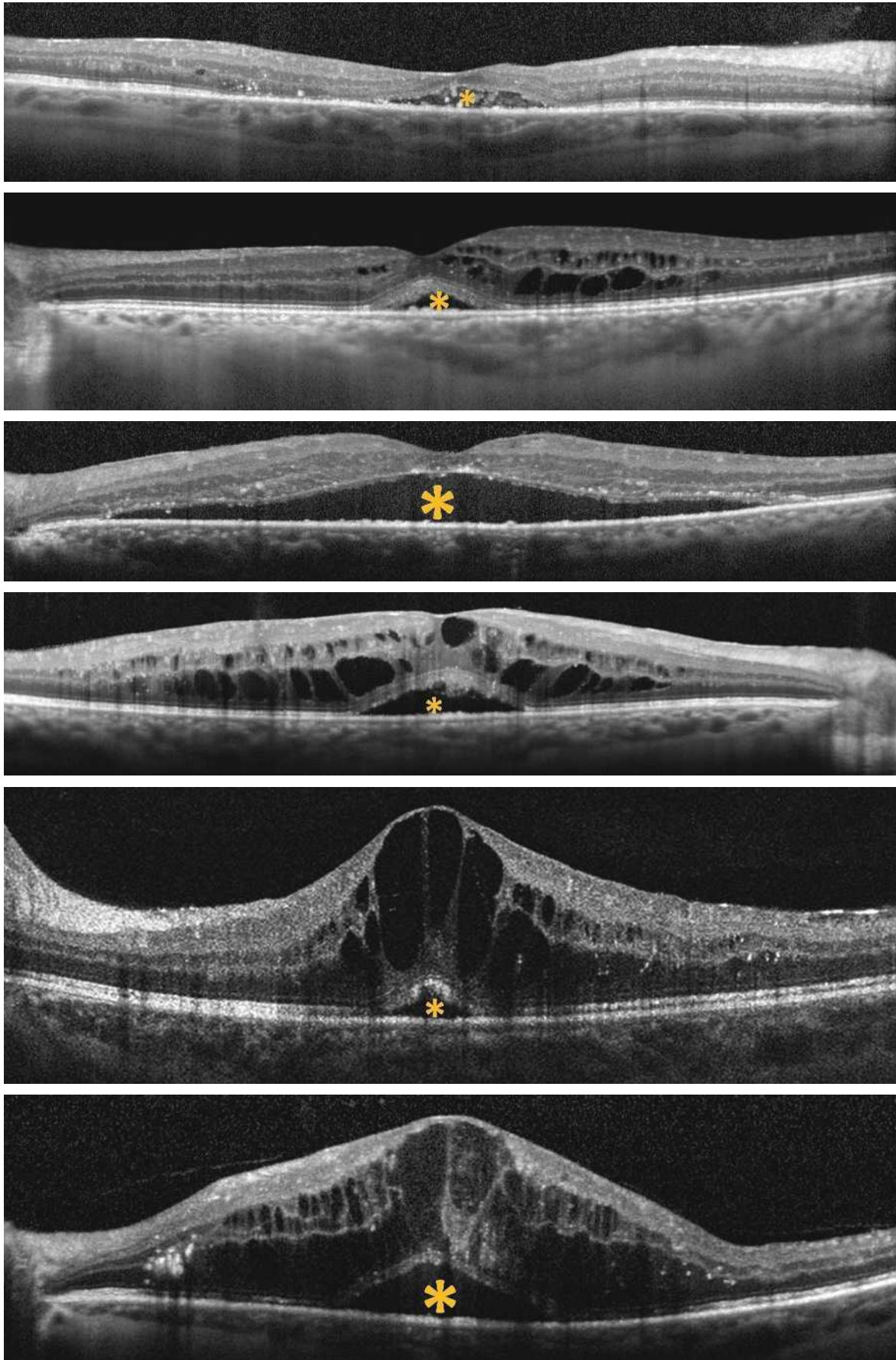


Fig. 8-35 Décollement séreux rétinien (DSR).

Il n'y a aucune corrélation entre la taille du DSR (*) et l'importance de l'épaississement rétinien sus-jacent.

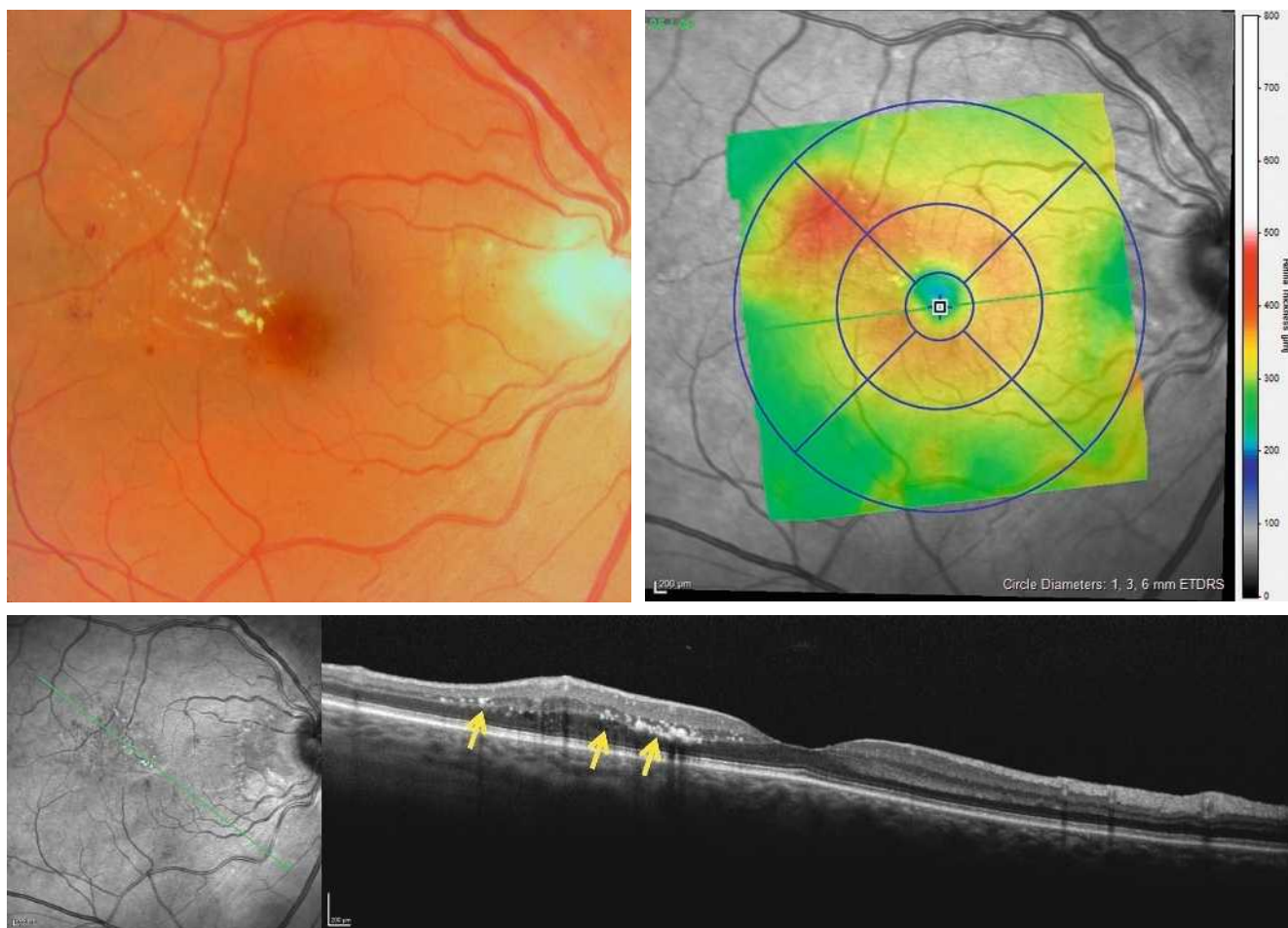


Fig. 8-36 Œdème maculaire modéré.

a. Sur le cliché en couleurs, on note une couronne d'exsudats centrée par des micro-anévrysmes, en temporal supérieur de la fovéa. b. La cartographie objective l'épaississement maculaire modéré, n'atteignant pas le centre de la macula. c. Localisés dans la couche plexiforme externe, les exsudats apparaissent sous forme de lésions hyper-réfléctives associées à un cône d'ombre sous-jacent (flèches).

a | b
c

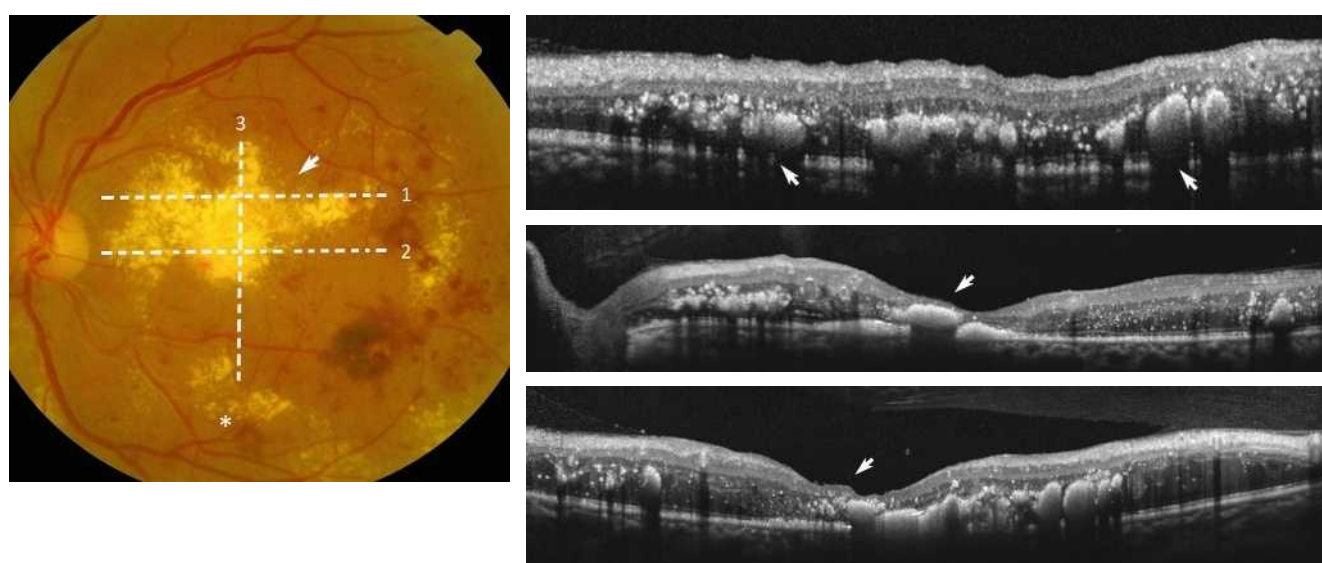
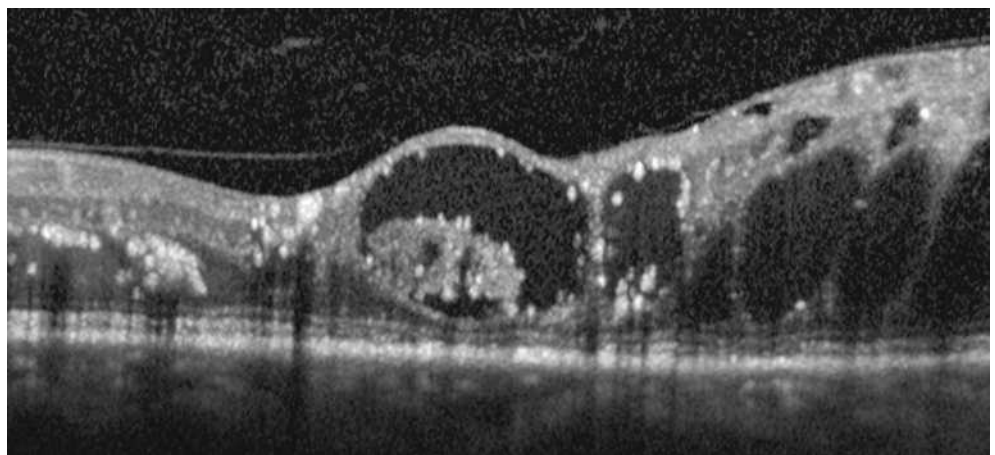
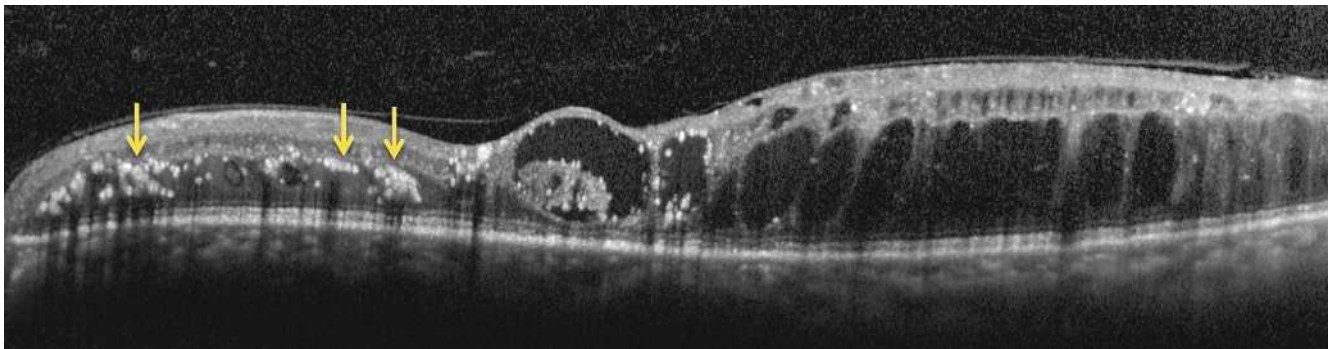
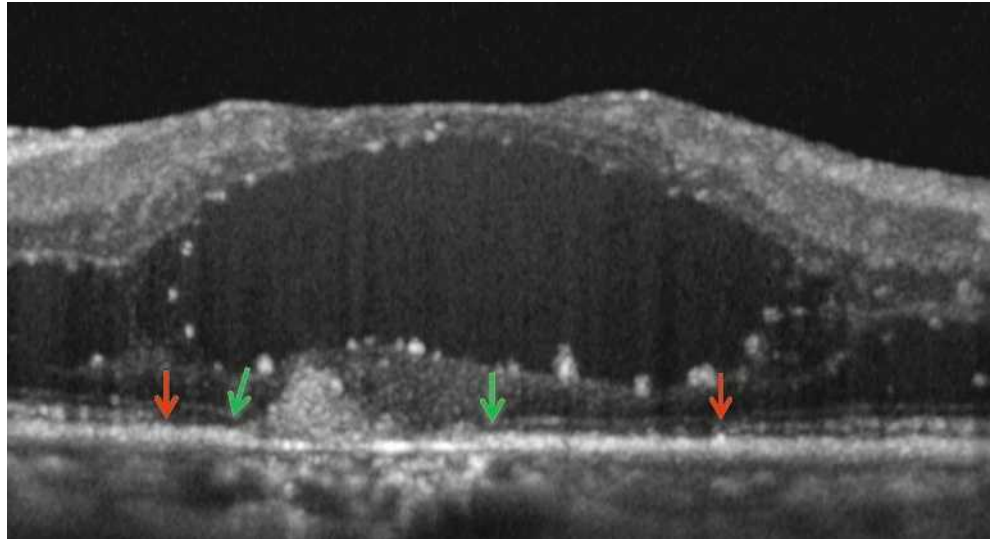
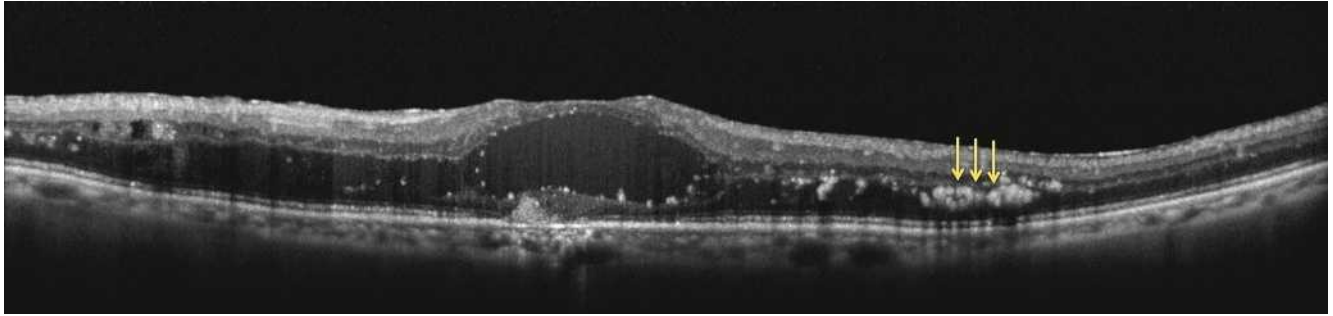


Fig. 8-37 Exsudats lipidiques.

Au fond d'œil, les exsudats forment des petites lésions blanc-jaune, brillantes de quelques microns de diamètre (a, astérisque). Les exsudats peuvent comme dans cet exemple s'accumuler au niveau maculaire en formant des grandes plages blanches appelées aussi « placard exsudatif » (a, flèche). Les coupes OCT passant par ces lésions (b : coupe 1, c : coupe 2, d : coupe 3) montrent bien l'aspect des exsudats lipidiques. Ils sont situés dans les couches plexiformes externes, sont arrondis et très hyper-réfléctifs (b). Cette réflexion intense crée un cône d'ombre postérieur important qui masque l'épithélium pigmentaire et la choroïde (b, flèches). Les exsudats peuvent s'accumuler dans les fibres de Henlé au niveau centromaculaire (c, flèche) et en sous-rétinien (d, flèche). Dans ces cas, une atrophie rétinienne est souvent associée (c et d).

a | b
c | d



a
b
c
d

Fig. 8-38 Points hyper-réfectifs. Deux cas d'œdème maculaire diabétique comportant de nombreux points hyper-réfectifs. Dans le premier cas (a, b : fort grossissement), les points hyper-réfectifs tapissent les contours de la logette centrale ; ils sont à différencier des exsudats de plus grande taille (flèches jaunes) localisés dans la plexiforme externe. Dans le deuxième cas (c, d), ils sont associés à du matériel au sein de la logette centrale. En a et b, on note l'interruption centrale de l'ellipsoïde (flèches rouges) et de la membrane limitante externe (flèches vertes).

d'autres, ils pourraient être un marqueur d'activité microgliale [15] ou être corrélés à des ruptures de la limitante externe et de la zone ellipsoïde, précédant la dégénérescence des photorécepteurs [16, 17]. Leur présence dans les OMD, ou dans le DSR des OMD, serait associée à un mauvais pronostic fonctionnel [13, 18].

■ ATTEINTE DE L'INTERFACE VITRÉORÉTINIENNE

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

HYALOÏDE POSTÉRIEURE

Le décollement postérieur du vitré est plus précoce et plus fréquent chez les patients diabétiques que dans la population générale [12]. La hyaloïde postérieure apparaît fine et peu réfléchive, non tendue (fig. 8-28 et 8-39a). Elle prend un aspect biconvexe en avant, de part et d'autre de son attache fovéolaire. L'influence du décollement périfovéolaire du vitré sur l'OMD reste discutée mais nous avons montré qu'il était plus fréquent si un OMD était présent [19]. Un vitréoschisis, se traduisant par un dédoublement de la hyaloïde postérieure, est parfois observé.

TRACTION VITRÉOMACULAIRE

Le syndrome de traction vitréomaculaire se présente sous la forme d'un décollement partiel du vitré périphérique, avec persistance d'une attache de la hyaloïde postérieure au niveau de la région maculaire. Une membrane épimaculaire fait souvent l'interface entre la hyaloïde postérieure adhérente et la limitante interne [20].

En OCT, la hyaloïde postérieure apparaît épaissie et hyper-réfléctive, « trop bien visible » avec persistance de zones d'attaches vitréorétiniennes centrofovéolaires. 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 hyporéfléctives fovéolaires (fig. 8-39c et d) [21]. Il est difficile chez ces patients diabétiques présentant un œdème maculaire d'identifier l'origine précise des logettes : traction vitréomaculaire 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 (voir fig. 8-30). Enfin, dans les formes plus sévères, la traction vitréomaculaire peut entraîner un décollement maculaire tractionnel.

MEMBRANE ÉPIRÉTINIENNE

Les membranes épිරétiniennes sont plus fréquentes chez les patients diabétiques que dans la population générale ; le vitré est moins souvent décollé que dans les membranes idiopathiques. 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 fovéolaire et de plis rétiens superficiels (fig. 8-39b). En cas d'OMD, il peut être également difficile de savoir quelle est la part de responsabilité de la membrane dans la genèse de l'OMD.

PROLIFÉRATION NÉOVASCULAIRE

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 fibrovasculaires peuvent engendrer des phénomènes tractionnels en se rétractant (eFig. 8-5).

■ AUTRES ANOMALIES TOMOGRAPHIQUES

COUCHE DES CELLULES GANGLIONNAIRES ET DES FIBRES OPTIQUES

Un amincissement de la couche des cellules ganglionnaires est observé en cas de maculopathie ischémique, associée ou non à un OMD (fig. 8-34) [22]. Une diminution de l'épaisseur des couches des cellules ganglionnaires a aussi été observée après résolution de l'OMD (voir fig. 8-46) [23]. Dans ces deux cas de figure, la perte tissulaire semble corrélée à l'acuité visuelle.

Le degré de désorganisation architecturale de la rétine interne (*disorganisation of retinal inner layers* [DRIL]) serait également prédictif de l'acuité visuelle [24].

Enfin, en cas d'OMD, le ratio de la quantité de tissu rétinien central résiduel par rapport à la quantité de fluide serait également un facteur de pronostic visuel (fig. 8-40) [25].

À l'inverse, un épaississement focal des couches internes de la rétine peut être observé en cas de nodule cotonneux. Celui-ci correspond à une accumulation protéique liée à une interruption du flux axoplasmique consécutif à une ischémie aiguë focale des fibres par occlusion d'une artériole rétinienne précapillaire. Les nodules cotonneux sont transitoires et régressent en quelques semaines à quelques mois. Leur évolution en OCT comporte deux phases [26] :

- lors de leur apparition et pendant plusieurs semaines, ils sont visualisés par une hyper-réfléctivité des couches internes et notamment celles des fibres optiques, la rétine interne étant légèrement épaissie. Il existe une hyporéfléctivité postérieure par masquage (eFig. 8-6) ;

- dans un second temps et après résolution ophtalmoscopique (à 9 semaines en moyenne), il y a un amincissement global de la rétine dans la zone concernée par rapport à la rétine saine adjacente, visible sur le *mapping* OCT.

ATTEINTE DES PHOTORÉCEPTEURS

Il semble désormais admis que l'absence d'intégrité de la ligne *inner and outer segment junction* (IS-OS) ou ellipsoïde (fig. 8-41) soit corrélée à une dysfonction des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire. Des observations dans la rétinite pigmentaire ont montré la corrélation de l'atteinte de la ligne ellipsoïde avec la fonction visuelle et l'autofluorescence de l'épithélium pigmentaire [17]. La corrélation entre l'acuité visuelle et celle de la ligne ellipsoïde a été montrée également dans l'OMD [27].

La rupture de la ligne hyper-réfléctive correspondant à la membrane limitante externe (MLE) serait également associée à une mauvaise récupération visuelle après résolution de l'OMD [28]. La continuité de la MLE comme celle de la ligne ellipsoïde refléteraient donc toutes deux l'intégrité des photorécepteurs (voir fig. 8-34).

Classifications OCT des œdèmes maculaires diabétiques

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 cys-

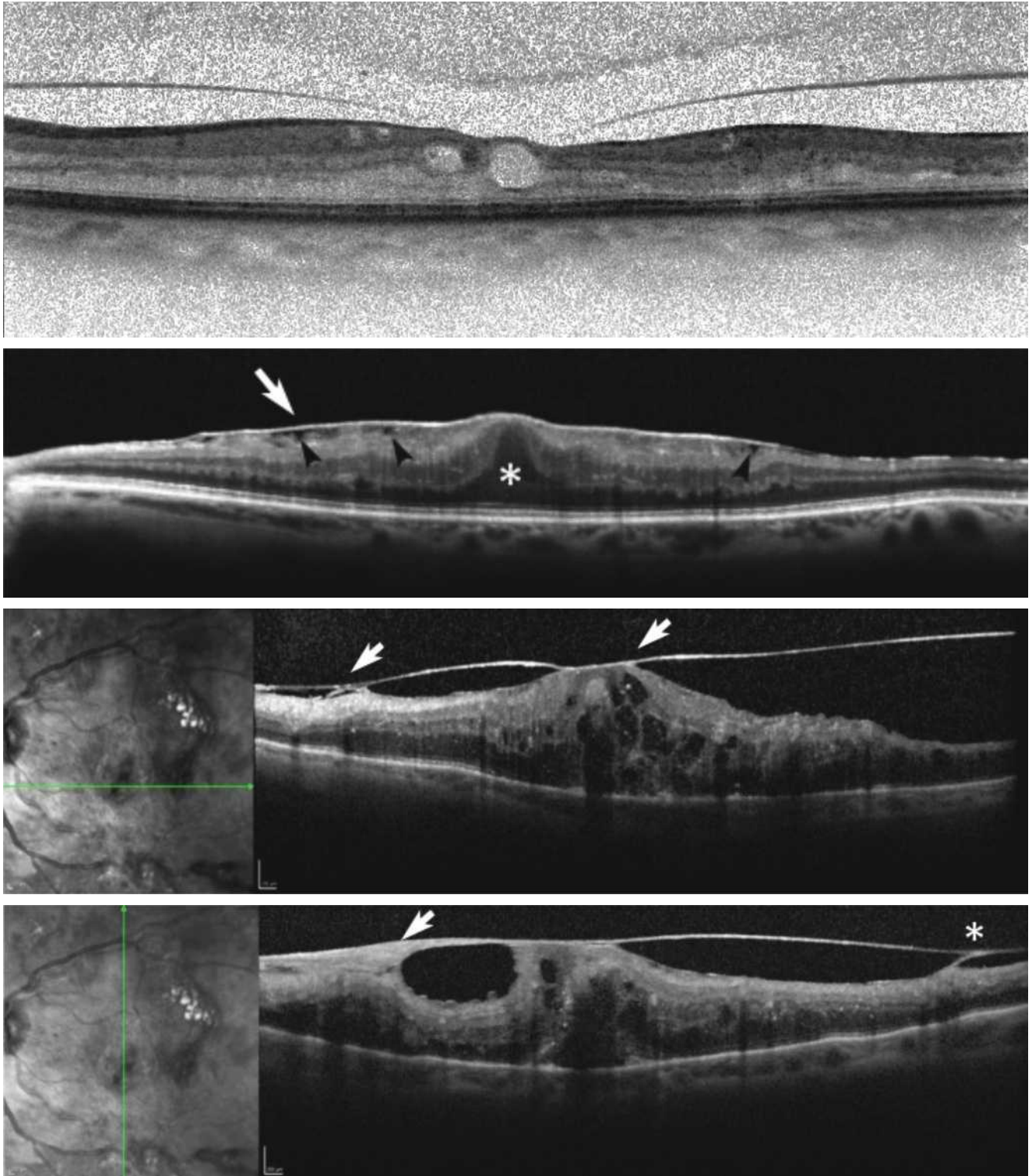


Fig. 8-39 Œdème maculaire diabétique et jonction vitréomaculaire.

a. OMD associé à un décollement périfovéolaire du vitré. 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 fovéolaire. b. OM dû à une membrane épimaculaire. La membrane apparaît comme une ligne hyper-réfléctive tendue à la surface de la rétine (flèche blanche), responsable de contractions tangentielles, de la perte de l'entonnoir fovéolaire (astérisque) et de plis rétinien superficiels visibles indirectement par des espaces hyporéfléctifs entre la rétine externe et la membrane (têtes de flèche). Malgré la perte de la dépression fovéolaire, la fovéola reste repérable par l'hyporéfléctivité des fibres de Henlé qui s'étend jusqu'à la limitante interne (astérisque). c, d. OM tractionnel. La hyaloïde postérieure est épaissie, tendue. Les coupes OCT horizontale (c) et verticale (d) montrent les attaches vitréorétiniennes (flèches). On distingue aussi une membrane épirétinienne qui se réfléchit sur la hyaloïde postérieure (d, astérisque). La rétine fovéolaire est altérée, on voit des kystes intrarétiniens au niveau des zones d'attache vitréenne. Le fait que la rétine soit épaissie au niveau des zones d'attache et non ailleurs signe le mécanisme tractionnel de l'œdème.

a
b
c
d

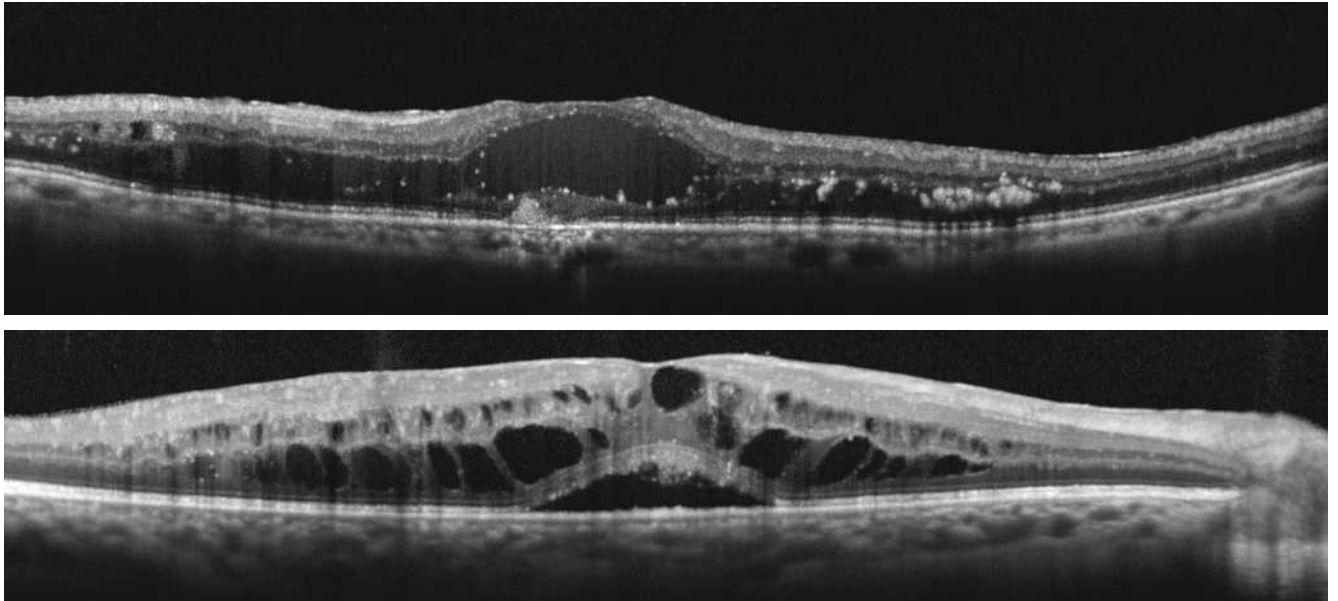


Fig. 8-40 Ratio tissu rétinien/fluide.

Ces deux OMD ont une épaisseur centromaculaire relativement identique. Toutefois, si l'on compare dans l'un et l'autre cas la quantité de tissu rétinien hyper-réfléctif par rapport à la quantité de fluide hyporéfléctif, le ratio tissu/fluide est plus élevé dans le cas **b** que dans le cas **a**. On peut en déduire qu'après résolution de l'OMD, l'acuité visuelle sera probablement meilleure dans le cas **b** que dans le cas **a**.

a |
b |

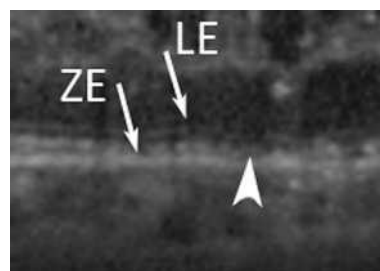
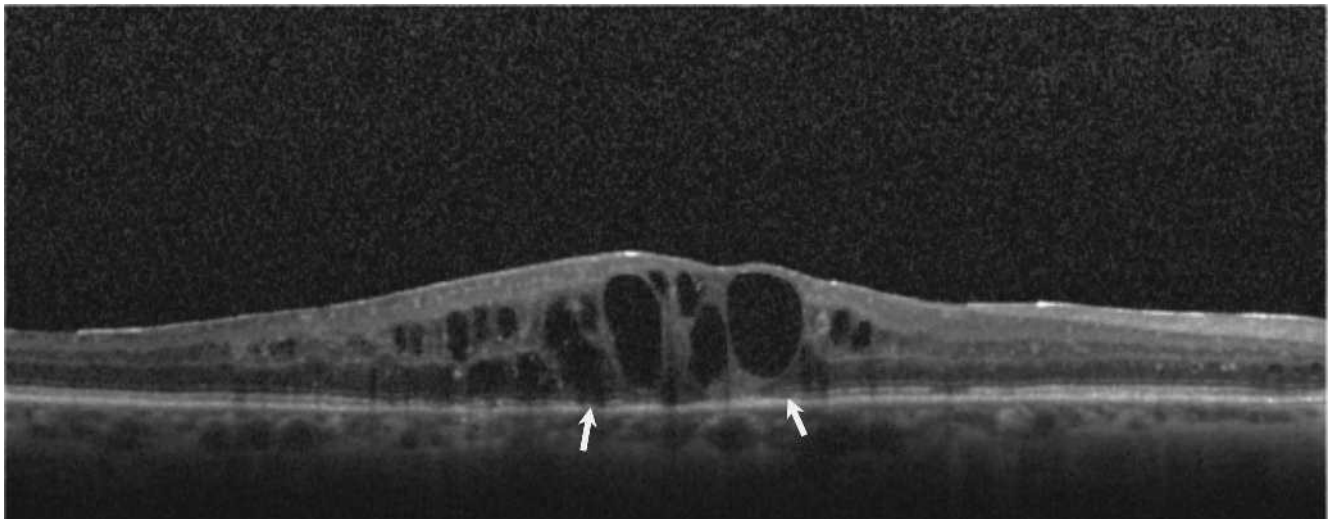


Fig. 8-41 Exemple d'œdème maculaire diabétique avec rupture de la ligne ellipsoïde.

On note une disparition complète de la zone ellipsoïde (ZE) et de la limitante externe (LE) sur une grande partie centrofovéolaire du profil maculaire OCT (a, entre les flèches). On note à fort grossissement des interruptions focales des deux lignes hyper-réfléctives à proximité de leur disparition (b, tête de flèche).

a |
b |

Tableau 8-6 – Score SAVE.

Critère OCT et/ou angiographique	Définition	Catégories	Score	
S	Fluide sous-rétinien	Absent	0	
		Présent	1	
A	Étendue de l'épaississement rétinien (mesurée par le nombre de quadrants de la grille ETDRS dans lesquels il existe un épaississement rétinien)	Nombre de quadrants	0-9	
V	Anomalies vitréorétiniennes	Absentes	0	
		Présentes	1	
E	Étiologie de l'œdème	Diffusion focale ou multifocale	Absente	0
			Présente	1
		Diffusion étendue	Absente	0
			Présente	1
		Ischémie maculaire	Absente	0
			Présente	1
		Atrophie maculaire	Absente	0
			Présente	1

toïde et l'OMD avec DSR [29]. 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 hyporéflexivité des couches rétinienne, le stade 2 est un épaississement avec une hyporéflexivité 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, et le stade 3B est associé à une traction visible [30].

Après l'apparition des OCT de deuxième génération, Kim et al. ont repris en 2006 cette classification : les stades décrits ci-dessus peuvent coexister. Ils distinguent : épaississement non cystoïde, épaississement cystoïde, traction vitréenne, DSR [31]. Malgré ces diverses tentatives de systématisation de la description OCT des OMD, la littérature reprend peu ces classifications qui sont purement descriptives et elles restent peu utilisées en pratique courante.

Récemment, Bolz et al. ont proposé une classification de l'OMD basée sur l'OCT et l'angiographie en fluorescence (tableau 8-6) [32]. 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 vitréomaculaire (V), et 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. Une bonne corrélation interobservateur a été retrouvée pour l'ensemble de ces critères, sauf pour l'évaluation de l'interface vitréorétinien. Le degré d'atrophie dans le type 4 a été mesuré par l'index d'intégrité tissulaire, défini par le ratio liquide intra- et sous-rétinien versus tissu résiduel dans la région maculaire centrale, et une bonne corrélation a été retrouvée entre l'acuité visuelle et cet index d'intégrité tissulaire. Une étude de plus grande ampleur est nécessaire pour valider cette classification [33].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ETDRS study group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 766-85.
- [2] ETDRS study group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 786-806.
- [3] Chan A, Duker JS, Ko TH, et al. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2006 ; 124 : 193-8.
- [4] Giani A, Cigada M, Choudhry N, et al. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 150 : 815-24.
- [5] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Bressler NM, Miller KM, Beck RW, Bressler SB, Glassman AR, et al. Observational study of subclinical diabetic macular edema. *Eye (Lond)* 2012 ; 26 : 833-40.
- [6] Horii T, Murakami T, Nishijima K, et al. Optical coherence tomographic characteristics of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 150 : 840-8.
- [7] Ito H, Horii T, Nishijima K, et al. Association between fluorescein leakage and optical coherence tomographic characteristics of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Retina* 2013 ; 33 : 732-9.
- [8] Otani T, Kishi S. Correlation between optical coherence tomography and fluorescein angiography findings in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 104-7.
- [9] Murakami T, Uji A, Ogino K, et al. Association between perifoveal hyperfluorescence and serous retinal detachment in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 2596-603.
- [10] Horii T, Murakami T, Nishijima K, et al. Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 1047-55.
- [11] Gaucher D, Sebah C, Erginay A, et al. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 289-96.
- [12] Foos RY, Kreiger AE, Forsythe AB, Zakka KA. Posterior vitreous detachment in diabetic subjects. *Ophthalmology* 1980 ; 87 : 122-8.
- [13] Ota M, Nishijima K, Sakamoto A, et al. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1996-2002.
- [14] Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci : a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 914-20.
- [15] Vujosevic S, Bini S, Midena G, et al. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy : an in vivo study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res* 2013 ; 2013 : 491835.
- [16] Baumuller S, Issa PC, Scholl HPN, et al. Outer retinal hyperreflective spots on spectral domain optical coherence tomography in macular telangiectasia type 2. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 2162-68.
- [17] Murakami T, Akimoto M, Ooto S, et al. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 687-94.

- [18] Nishijima K, Murakami T, Hirashima T, et al. Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina* 2014 ; 34 : 732-40.
- [19] Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, et al. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 139 : 807-13.
- [20] Hikichi T, Yoshida A, Trempe CL. Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 119 : 55-61.
- [21] Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM, et al. Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema : the vitreomacular interface. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 144 : 747-54.
- [22] Byeon SH, Chu YK, Lee H, et al. Foveal ganglion cell layer damage in ischemic diabetic maculopathy : correlation of optical coherence tomographic and anatomic changes. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 1949-59.
- [23] Bonnin S, Tadayoni R, Erginay A, et al. Correlation between ganglion cell layer thinning and poor visual function after resolution of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 56 : 978-82.
- [24] Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, et al. Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2015 ; 133 : 820-5.
- [25] Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 2741-8.
- [26] Ioannides A, Georgakarakos ND, Elaroud I, Andreou P. Isolated cotton-wool spots of unknown etiology : management and sequential spectral domain optical coherence tomography documentation. *Clin Ophthalmol* 2011 ; 5 : 1431-3.
- [27] Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina* 2010 ; 30 : 63-70.
- [28] Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012 ; 250 : 61-70.
- [29] Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999 ; 127 : 688-93.
- [30] Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 137 : 313-22.
- [31] Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 142 : 405-12.
- [32] Bolz M, Lammer J, Deak G, et al. SAVE : a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2014 ; 98 : 1612-7.
- [33] Bolz M, et al., Communication orale. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2015.

ANGIO-OCT ET ŒDÈME MACULAIRE

A. COUTURIER

L'essentiel

- 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 hyporéfléctifs dépourvus de capillaires ; ceux-ci réapparaissent partiellement lorsque l'OM se résorbe.

L'OCT-angiographie (OCTA), ou angio-OCT, 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 rétiens, 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 [1]. 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.

Angio-OCT et diabète

La rétinopathie diabétique (RD) est principalement caractérisée au niveau maculaire par l'apparition de zones de non-perfusion capillaire, la formation de micro-anévrismes et la rupture de la BHR. Plusieurs études de la microvascularisation maculaire en angiographie à la fluorescéine ont montré un élargissement des zones intercapillaires dans la RD. Cependant, la capacité de cette imagerie à détecter les anomalies de la maille capillaire reste limitée en raison de la superposition des deux lits capillaires et des phénomènes de diffusion du colorant.

Récemment, l'OCTA a permis une analyse tridimensionnelle non invasive de la microcirculation rétinienne au niveau maculaire. L'OCTA permet en effet la séparation des deux lits capillaires superficiel et profond, ce dernier étant peu visible sur l'angiographie à la fluorescéine.

Chez les patients présentant une RD, l'OCTA permet de visualiser les caractéristiques cliniques de la maladie, décrites au fond d'œil et en angiographie à la fluorescéine, telles que les micro-anévrismes, les AMIR, les néovaisseaux pré-rétiens ainsi que les zones de non-perfusion capillaire (fig. 8-42) [2]. L'OCTA permet également la détection d'altérations spécifiques dans les deux lits capillaires.

■ DÉTECTION DES MICRO-ANÉVRISMES

De nombreux micro-anévrismes sont détectés en OCTA sous forme de dilatations capillaires rondes ou ovalaires. Cependant, la comparaison avec le nombre de micro-anévrismes détectés en angiographie à la fluorescéine montre que seuls 60 % environ des micro-anévrismes sont visibles en OCTA, indépendamment de leur taille (eFig. 8-7) [3]. Cela peut être éventuellement expliqué par un flux sanguin très lent dans certains micro-anévrismes, sous le seuil de détection de l'OCTA qui est d'environ 0,3 mm/sec. Une autre hypothèse serait que certains micro-anévrismes ne contiennent que du plasma et pas de cellules circulantes et ne seraient donc pas détectés par l'OCTA.

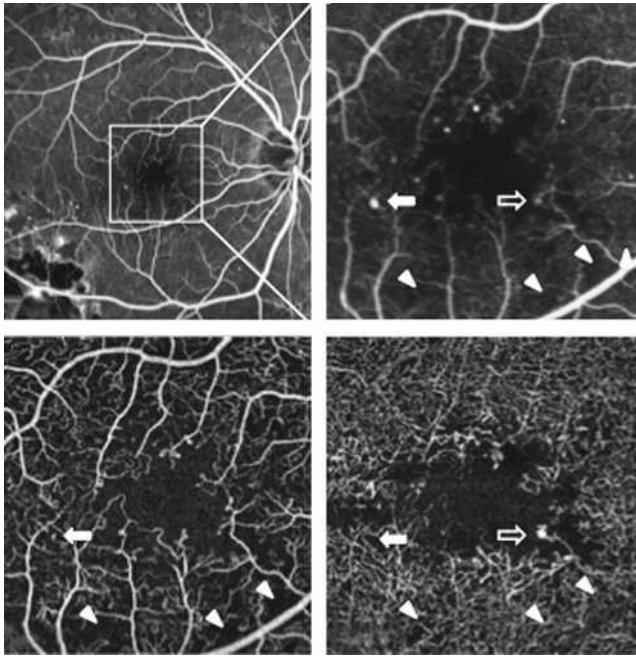


Fig. 8-42 Angiographie à la fluorescéine (a, b) et OCTA (c, d) d'une rétinopathie diabétique non proliférante sévère traitée par photocoagulation panrétinienne.

Un carré de 3 × 3 mm a été délimité sur l'angiographie à la fluorescéine (AF) (a) et correspond à la taille de l'angiogramme en OCTA. Un micro-anévrisme (flèche pleine) détecté sur l'AF (b) n'est pas visualisé en OCTA ni dans le plexus superficiel (c), ni dans le plexus profond (d). Certains micro-anévrismes sont parfois mieux identifiés sur l'OCTA que sur l'AF (b, d : flèche creuse). Les zones de non-perfusion capillaire sont bien visibles en OCTA (b, c, d : têtes de flèche).

En OCTA, le nombre de micro-anévrismes détectés est plus important dans le lit capillaire profond que dans le lit superficiel, suggérant que les micro-anévrismes se développent principalement dans le réseau capillaire profond, comme retrouvé par les études histologiques [4]. La présence de micro-anévrismes est un signe précoce et un indicateur important de progression de la RD comme l'atteste la classification actuelle de la RD basée en partie sur leur nombre. L'absence de détection de certains micro-anévrismes par l'OCTA pourrait donc représenter un inconvénient pour l'analyse de la RD.

Par ailleurs, les micro-anévrismes sont des signes indirects d'ischémie rétinienne et se développent principalement au bord de zones de non-perfusion. Ces zones de non-perfusion sont, au contraire, mieux analysées en OCTA qu'en angiographie à la fluorescéine. En effet, il a été montré que chez des sujets sains, l'angiographie à la fluorescéine ne permettait d'obtenir une bonne image du réseau capillaire que dans 30 % des cas : la densité capillaire ainsi observée n'était que de 50 % de celle retrouvée histologiquement sur des yeux de cadavres de donneurs sains du même âge [5]. En revanche, l'OCTA permet une analyse précise des zones de non-perfusion grâce à l'absence de superposition des deux lits capillaires et des phénomènes de diffusion. Ainsi, des mesures quantitatives de zones de non-perfusion capillaire ou de densité capillaire seraient plus précises en OCTA.

■ DÉTECTION DES AUTRES SIGNES DE RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

À l'inverse des micro-anévrismes, les AMIR sont toujours bien visibles en OCTA, certainement en raison d'une circulation sanguine plus rapide au niveau de ces anomalies intrarétiniennes qui se développent également au bord de zones de non-perfusion (eFig. 8-8) [2]. Ces anomalies semblent se développer préférentiel-

lement aux dépens du réseau capillaire superficiel mais, en raison d'artefacts de projection, ils peuvent également être visualisés dans la couche du plexus capillaire profond. De la même façon, les néovaisseaux pré-rétiniens et pré-papillaires sont bien visibles en OCTA et peuvent maintenant être quantifiés grâce aux nouveaux logiciels de mesures de surface, permettant ainsi d'évaluer précisément la réponse à un traitement [2].

■ ATTEINTE SPÉCIFIQUE DES RÉSEAUX CAPILLAIRES SUPERFICIEL ET PROFOND

L'OCTA retrouve une modification des deux réseaux capillaires dès les stades précoces de RD. L'atteinte du lit capillaire superficiel semble différer du lit profond : dans le lit capillaire superficiel, la RD entraîne une raréfaction des capillaires avec présence de zones de non-perfusion (fig. 8-43). La visualisation et la délimitation de ces zones non perfusées du lit superficiel sont excellentes en cas de bonne fixation du patient et semblent plus précises qu'en angiographie à la fluorescéine. Cependant, l'OCTA ne permet actuellement qu'une visualisation limitée de l'aire maculaire, de 8 × 8 mm maximum sans détection possible de l'ensemble des zones ischémiques rétinienne. Celle-ci nécessite la réalisation d'images avec excentration de la fixation puis reconstruction.

Dans le lit capillaire profond, les zones de non-perfusion capillaire ne sont présentes que dans un tiers des cas environ et il existe une désorganisation de l'architecture du réseau capillaire [3]. En effet, comparé à un sujet normal qui présente en OCTA une architecture régulière du plexus profond organisé en vortex capillaires, le sujet diabétique présente une désorganisation du réseau profond avec des vortex capillaires difficilement identifiés (fig. 8-43). La sévérité des atteintes des deux lits capillaires en OCTA semble corrélée au stade de la RD définie sur les rétinothographies.

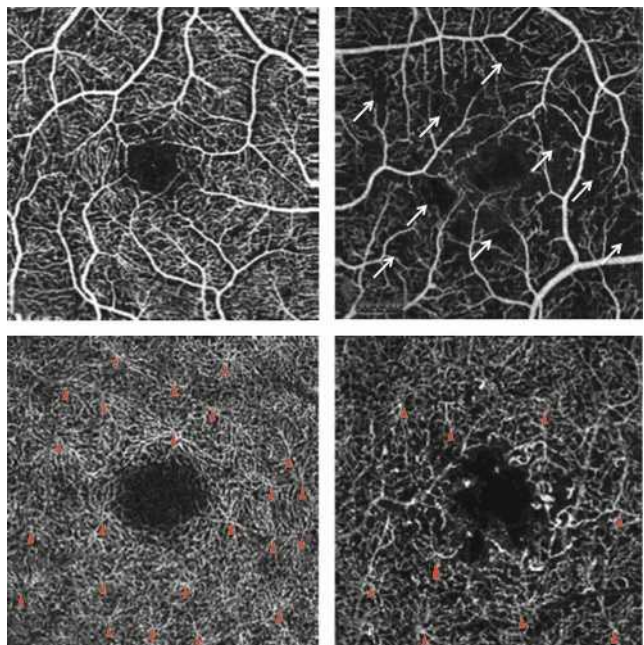


Fig. 8-43 OCT-angiographie d'un sujet présentant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère (b, d) comparée à un sujet sain (a, c).

Le plexus capillaire superficiel (b) présente une raréfaction capillaire avec de nombreuses zones de non-perfusion (flèches blanches), tandis que le plexus profond (d) présente une désorganisation avec disparition de l'organisation normale en vortex capillaires (vortex identifiés par les têtes de flèche rouges).

La ZAC est également bien visualisée et délimitée en OCTA. Les études concernant la mesure de la taille de la ZAC en angiographie à la fluorescéine pour grader les RD n'ont pas permis de retrouver une valeur pronostique significative de cette mesure [6]. Cependant la mesure de la ZAC semble plus précise au niveau du réseau capillaire superficiel en OCTA qu'en angiographie à la fluorescéine. Ainsi, des études récentes ont montré que la ZAC est élargie de façon significative et asymétrique chez les patients diabétiques comparés aux sujets sains en OCTA, et ce de façon proportionnelle à la sévérité de la rétinopathie diabétique [7, 8].

■ ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

En cas d'OM, les kystes maculaires sont visualisés en OCTA sous forme d'espaces hyporéfléctifs dépourvus de capillaires (fig. 8-44). L'absence de capillaires au sein des logettes d'OM pourrait être expliquée par un déplacement des capillaires en périphérie des kystes ou par le développement préférentiel de l'œdème dans des zones de non-perfusion capillaire préexistantes. Le suivi en OCTA de patients traités pour un OM diabétique montre que l'assèchement des logettes d'OM s'accompagne d'une réapparition partielle des capillaires dans les zones de kystes. Des kystes hyper-

réfléctifs, visibles aussi sur les coupes B-scan d'OCT, peuvent également apparaître et semblent correspondre à un tissu fibrogliol cicatriciel (fig. 8-45). À l'avenir, le suivi à long terme en OCTA de patients traités pour un OM diabétique pourrait éventuellement permettre d'apporter des éléments nouveaux sur les anomalies capillaires associées à l'œdème.

I Conclusion

L'OCTA apporte aujourd'hui une visualisation précise de l'architecture capillaire dans les pathologies rétinienne maculaires, constituant un outil diagnostique et de suivi supplémentaire. Il pourrait également permettre d'apporter des éléments nouveaux dans la compréhension de certaines pathologies rétinienne telles que l'OM.

L'OM peut en effet être visualisé et analysé de façon précise en OCTA. Les logettes apparaissent sous forme d'espaces hyporéfléctifs dépourvus de capillaires, quelle que soit l'origine de l'œdème, mais les anomalies capillaires éventuellement associées semblent différer.

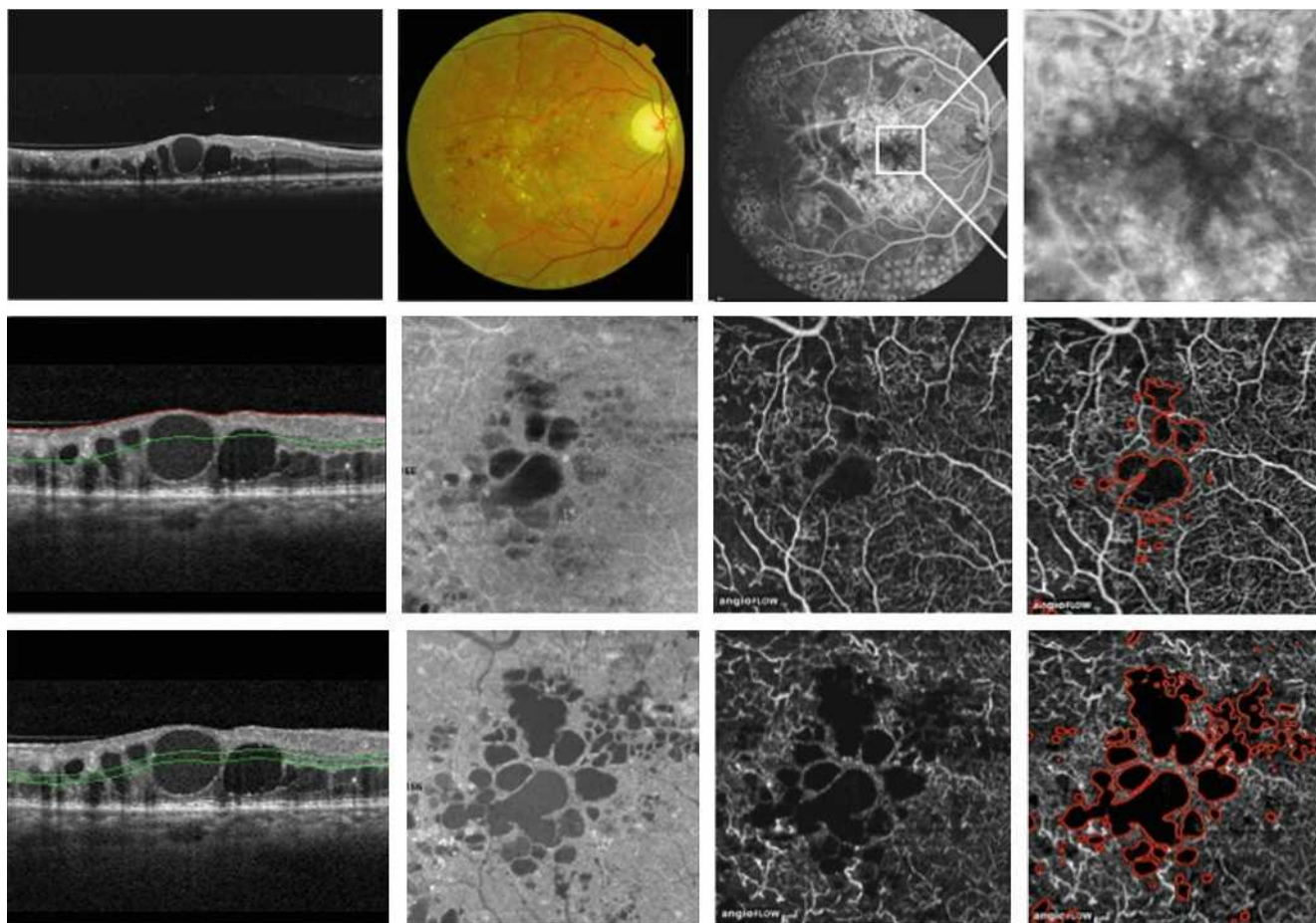


Fig. 8-44 Imagerie d'un patient présentant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère traitée par photocoagulation panrétinienne associée à un œdème maculaire sévère non traité.

L'OMC sévère est diagnostiqué sur les coupes d'OCT B-scan (a, e, i) et les signes de rétinopathie sont visibles sur la rétinothographie en couleurs (b) et l'angiographie à la fluorescéine (AF) (c, d) : agrandissement d'une zone de 3 × 3 mm de la région maculaire. L'AF retrouve la persistance de zones de non-perfusion et des diffusions au pôle postérieur. L'OCTA détecte les logettes d'œdème au niveau des deux plexus capillaires superficiel (g) et profond (k). Elles sont également bien visibles sur les clichés « en face » (f, j) de l'OCTA. La délimitation de l'œdème (en rouge) à partir de ces clichés « en face » et leur superposition sur l'angiogramme (h, l) confirment l'absence de capillaires au sein des logettes.

a	b	c	d
e	f	g	h
i	j	k	l

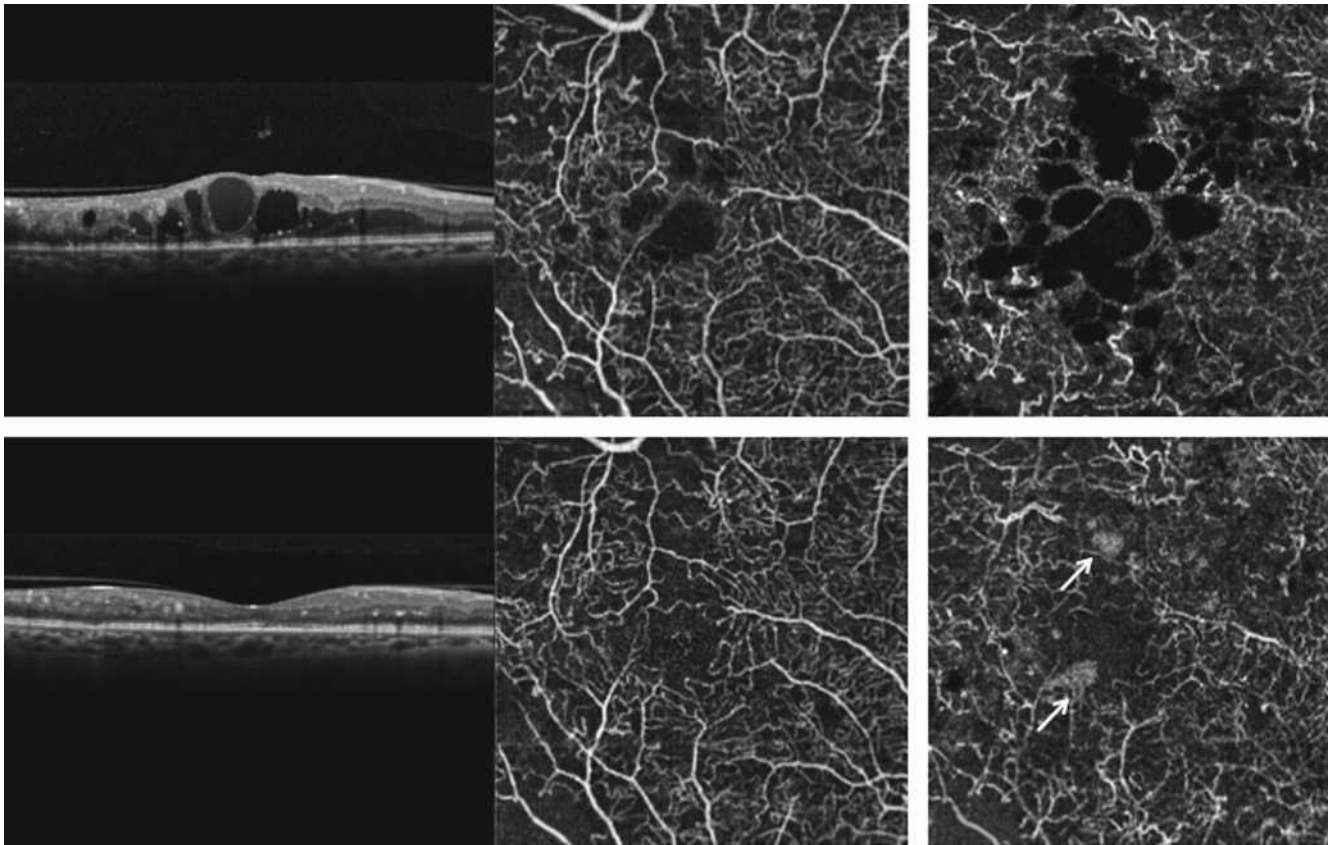


Fig. 8-45 Évolution d'un œdème maculaire diabétique sévère après traitement par trois injections intravitréennes d'anti-VEGF en OCTA (même patient qu'à la figure 8-44).

a
b

a. Avant traitement, les logettes d'œdème sont bien visibles sur la coupe B-scan d'OCT et sur les angiogrammes, principalement au niveau du plexus capillaire profond. L'OCTA détecte également des plages de non-perfusion au niveau du plexus capillaire superficiel, tandis qu'il existe une désorganisation importante du plexus capillaire profond. b. 1 mois après la 3^e injection d'anti-VEGF, l'OCT B-scan objective l'assèchement de l'œdème. Des anomalies capillaires persistent dans les anciennes zones d'œdème au niveau des plexus superficiel et profond. Des images de kystes hyper-réfléctifs (flèches) sont visibles dans le plexus profond et pourraient correspondre à du tissu fibroglial cicatriciel.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015 ; 133 : 45-50.
- [2] Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy : a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol* 2015 ; 160 : 35-44.
- [3] Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015 ; 35 : 2384-91.
- [4] Moore J, Bagley S, Ireland G, et al. Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina. *J Anat* 1999 ; 194 : 89-100.
- [5] Mendis KR, Balaratnasingam C, Yu P, et al. Correlation of histologic and clinical images to determine the diagnostic value of fluorescein angiography for studying retinal capillary detail. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 5864-9.
- [6] Ahmad Fadzil M, Ngah NF, George TM, et al. Analysis of foveal avascular zone in colour fundus images for grading of diabetic retinopathy severity. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010 ; 2010 : 5632-5.
- [7] Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 Sep 4.
- [8] Di G, Weihong Y, Xiao Z, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 Sep 7.

ÉCHOGRAPHIE

M. PUECH

L'essentiel

- L'échographie permet d'analyser l'état rétinien et l'interface vitréomaculaire en cas de cataracte dense ou d'hémorragie du vitré.
- En cas d'hémorragie du vitré, 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 vitréorétiniennes 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. En cas de cataracte dense, l'examen échographique est utile chez un patient diabétique pour apprécier l'état rétinien et maculaire. En cas d'hémorragie intravitréenne, l'examen échographique permet le plus souvent d'identifier la cause et le point de départ de l'hémorragie, en réalisant un bilan vitréorétinien complet et en appréciant l'état maculaire.

L'échographie peut également identifier les différentes formes d'épaississement maculaire lié au diabète. L'analyse des relations vitréorétiniennes détecte soit la présence d'un décollement postérieur du vitré, soit la présence d'une organisation vitréenne avec mise en évidence de brides intravitréennes 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 [1].

Analyse de l'épaississement maculaire chez les patients diabétiques

Lors de l'examen échographique, que ce soit derrière une cataracte dense ou une hémorragie intravitréenne, la très bonne pénétration du faisceau ultrasonore permet d'apprécier, dans toutes les circonstances, l'état de la région maculaire [2]. Cette analyse est nettement améliorée par l'utilisation des sondes de 20 MHz qui majorent la résolution en gardant une bonne pénétration au travers des opacités des milieux [3]. L'examen peut ainsi mettre en évidence :

- un épaississement diffus intéressant toute la région maculaire avec souvent absence de décollement postérieur du vitré (DPV) (fig. 8-46a). Cet épaississement est apprécié sur les coupes maculaires horizontales et verticales ;
- un épaississement maculaire plus localisé avec quelques zones hyperéchogènes pouvant correspondre à des logettes d'OMC (fig. 8-46b) ;
- un important épaississement d'aspect hémattique et d'échogénicité légèrement hétérogène, pouvant correspondre à une importante réaction hémorragique, intra- ou sous-rétinienne (fig. 8-47).

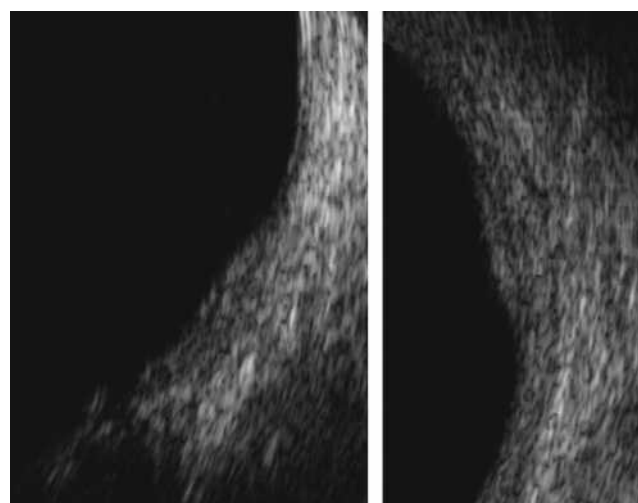


Fig. 8-46 Épaississement maculaire.

a. Diffus intéressant toute la région maculaire sans mise en évidence d'une traction vitréenne localisée. b. Localisé et plutôt central avec une nette hyperéchogénicité correspondant à un OMC.

a | b

Analyse des relations vitréorétiniennes

L'examen échographique permet d'apprécier la présence ou non d'un DPV au niveau de la région maculaire [4]. Le plus souvent, en cas de RD modérée, le DPV se produit de façon physiologique, avec une hyaloïde postérieure qui reste fine et mobile en regard de la rétine maculaire. Lors des stades plus avancés de RD, la hyaloïde postérieure peut être épaissie, en gardant certaines adhérences sur la macula, au niveau des vaisseaux temporaux ou directement sur la papille. Ces différents types d'adhérence peuvent parfois constituer un support de développement d'une néovascularisation pré-rétinienne pouvant entraîner des hémorragies intravitréennes importantes (fig. 8-48) [5].

L'exploration ultrasonore peut parfois identifier des hémorragies intravitréennes, plus ou moins associées à une organisation en travées et en brides intravitréennes, mais il peut aussi exister des hémorragies rétro-hyaloïdiennes reconnaissables par leur aspect plus homogène (fig. 8-49). Ces tractions peuvent provenir de brides intravitréennes avec parfois un effet de traction sur les vaisseaux rétinien. Il peut aussi s'agir de la hyaloïde postérieure, en partie décollée qui garde certaines adhérences plus marquées tant dans la région maculaire qu'en périphérie [6]. Dans les stades

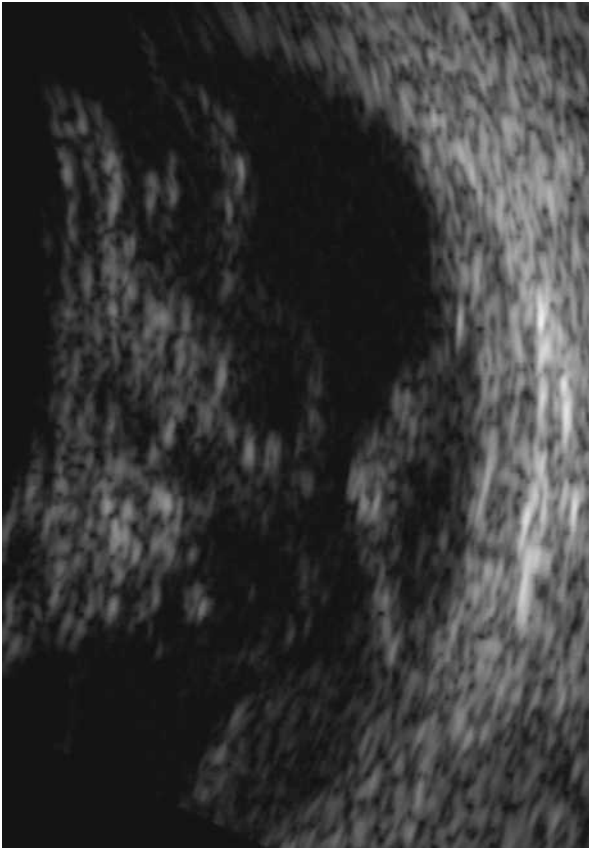


Fig. 8-47 Bombement maculaire hémorragique, d'aspect hétérogène, rentrant dans le cadre d'une importante hémorragie rétinienne maculaire associée à une hémorragie vitréenne assez dense.



Fig. 8-48 Coupe échographique d'un néovaisseau prérétinien, dévié par une bride vitréenne au niveau des vaisseaux temporaux.

les plus évolués avec une hyaloïde postérieure épaissie et décollée, le diagnostic différentiel avec un décollement de rétine est parfois difficile.

Les tractions vitréorétiniennes denses peuvent enfin aboutir à un aspect de décollement de rétine tractionnel. Ces derniers peuvent intéresser la région maculaire avec un aspect localisé (fig. 8-50a) mais sont parfois périphériques : certaines brides intravitréennes partent de la papille ou du pôle postérieur et se dirigent en périphérie pour donner des décollements dits « en toile de tente » (fig. 8-50b) [7]. La rétine décollée est alors assez épaissie et peu mobile.



Fig. 8-49 Hémorragie intravitréenne avec décollement postérieur du vitré et hémorragie rétro-hyaloiidienne donnant des échos diffus plus homogènes que dans le gel vitréen.

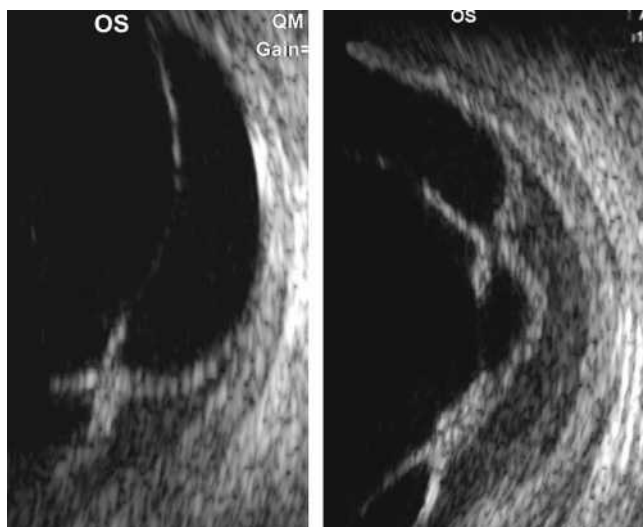


Fig. 8-50 Décollement de rétine tractionnel.

a | b

a. Décollement de rétine de la région maculaire par traction vitréenne qui se dirige vers la périphérie rétinienne. b. Traction vitréenne entraînant un décollement de rétine périphérique « en toile de tente » assez caractéristique d'un décollement tractionnel du diabétique.

Le rôle de l'échographie en cas de rétinopathie diabétique est de réaliser un bilan anatomique en complément du bilan de fond d'œil avec la possibilité, notamment en cas d'hémorragie vitréenne, d'identifier la cause de l'hémorragie, de pratiquer un état des lieux et, si nécessaire, d'effectuer un suivi évolutif dans l'attente de la résorption souvent spontanée de l'hémorragie [8]. En cas d'hémorragie plus dense ou persistante, l'échographie interviendra pour étayer les choix thérapeutiques et pour guider les décisions chirurgicales notamment en cas de décollement de rétine associé.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Coleman DJ, Silverman RH, Chabi A, et al. High-resolution ultrasonic imaging of the posterior segment. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 1344-51.
- [2] Salz DA, Witkin AJ. Imaging in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015 ; 22 : 145-50.
- [3] Hewick SA, Fairhead AC, Culy JC, Atta HR. A comparison of 10 MHz and 20 MHz ultrasound probes in imaging the eye and orbit. *Br J Ophthalmol* 2004 ; 88 : 551-5.
- [4] Zvornicanin J, Jusufovic V, Cabric E, et al. Significance of ultrasonography in evaluation of vitreo-retinal pathologies. *Med Arch* 2012 ; 66 : 318-20.
- [5] Lindgren G, Lindblom B. Causes of vitreous hemorrhage. *Curr Opin Ophthalmol* 1996 ; 7 : 13-9.
- [6] Colangelo L, Mancini A, Lobefalo L, et al. Echobiometry of the ocular layers at the posterior pole. *Ophthalmologica* 1998 ; 212 Suppl 1 : 27-9.
- [7] Jerneld B, Algvare P, Singh G. An ultrasonographic study of diabetic vitreo-retinal disease with low visual acuity. *Acta Ophthalmol* 1980 ; 58 : 193-201.
- [8] Capeans C, Santos L, Touriño R, et al. Ocular echography in the prognosis of vitreous haemorrhage in type II diabetes mellitus. *Int Ophthalmol* 1998 ; 21 : 269-75.

5 – HISTOIRE NATURELLE DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

A. LECLEIRE-COLLET

L'essentiel

- ▶ L'OMD est associé à une baisse d'acuité visuelle variable.
- ▶ En l'absence de traitement, l'OMD entraîne une dégradation lente et progressive de l'acuité visuelle. Ainsi, une diminution modérée de l'acuité visuelle est généralement observée au bout d'un an, et cette perte d'acuité visuelle s'aggrave avec la durée du suivi sans traitement.
- ▶ Une amélioration spontanée de l'OMD peut survenir, soulignant l'absence d'urgence à traiter un OMD.
- ▶ Des fluctuations spontanées diurnes et à moyen terme de l'OMD sont habituelles ; elles doivent être prises en compte pour l'évaluation des traitements de l'OMD.

Peu d'études ont évalué le devenir des OMD non traités, car la photocoagulation maculaire a été utilisée avec efficacité dans l'OMD dès les années 1980. Les injections intravitréennes de corticoïdes et d'anti-VEGF se sont ensuite imposées dans la prise en charge de cette pathologie. Cependant, il est intéressant de connaître l'évolution naturelle de l'OMD, notamment les formes sans baisse d'acuité visuelle importante, afin d'en informer les patients et de garder un esprit critique sur les résultats des nouveaux traitements.

Des informations concernant l'évolution naturelle, sans traitement, de l'OMD nous ont été apportées par certaines études cliniques observationnelles et les bras « contrôles » de grandes études randomisées, réalisées principalement avant ou au début de l'utilisation de ces traitements. Un point à souligner est la difficulté à recueillir des informations concernant l'évolution de l'équilibre glycémique et tensionnel des patients dans ces études.

L'OMD présente également des fluctuations spontanées à court terme, mises en évidence récemment grâce à l'OCT. Elles doivent être connues pour mieux interpréter l'efficacité des traitements de l'OMD.

Devenir des œdèmes maculaires diabétiques non traités : résultats des études cliniques

■ CE QUE NOUS APPRENNENT LES ÉTUDES CLINIQUES OBSERVATIONNELLES

Une étude a évalué, de façon rétrospective, l'évolution spontanée de 31 yeux (24 patients) présentant un OMD non traité, suivis pendant plus de 3 ans (suivi moyen : 4 ans, intervalle : 3–8,5 ans) sans traitement [1]. L'évolution de l'OM a été appréciée uniquement sur l'angiographie en fluorescence, l'OCT n'étant à cette date pas disponible. Il s'agissait d'yeux adelphe, d'yeux traités ou bien d'yeux présentant une acuité visuelle supérieure

à 0,5. Les caractéristiques des yeux étaient les suivantes : logette cystoïde centrale présente dans 45 % des yeux, exsudats maculaires présents dans 25 % des yeux (8 yeux). Dans la majorité des cas, l'acuité visuelle est restée stable, passant en moyenne de 0,60 à 0,55. Vingt-neuf pour cent des yeux ont présenté une perte d'acuité visuelle de 2 lignes ou plus à 3 ans. Une amélioration spontanée de l'acuité visuelle de 2 lignes ou plus a été notée dans 19,5 % des cas. Les acuités visuelles initiale et finale étaient sensiblement plus faibles chez les patients présentant une logette angiographique centrale. Cette étude a souligné la possible fluctuation spontanée de l'OMD angiographique, puisque 51,5 % des yeux ont présenté au cours du suivi de leur OMD angiographique soit une disparition spontanée suivie d'une réapparition, soit l'inverse.

En ce qui concerne les exsudats : en l'absence de traitement, ils deviennent plus nombreux et volumineux et s'accumulent dans la région maculaire. Dans les cas les plus graves, les exsudats réalisent des placards exsudatifs sous-maculaires, associés à une désorganisation du tissu rétinien et à un mauvais pronostic visuel. Cependant, les exsudats peuvent disparaître spontanément, lorsque les anomalies causales dont ils sont issus (par exemple, les micro-anévrismes) s'occluent spontanément. La résorption des exsudats (phagocytose par les macrophages) est lente (la durée peut atteindre plusieurs mois). Toutefois, les récurrences sont fréquentes [2].

■ CE QUE NOUS APPRENNENT LES BRAS « CONTRÔLES » DES ÉTUDES RANDOMISÉES THÉRAPEUTIQUES

L'ÉTUDE DE L'EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY (ETDRS REPORT N° 1) [3] : SUIVI DE 3 ANS

Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité du laser maculaire pour traiter l'OMD. Dans celle-ci, plus de 2000 yeux présentant une rétinopathie diabétique non proliférante associée à un OM (défini par un épaississement rétinien situé à moins de 1 diamètre papillaire du centre de la macula) et une acuité visuelle supérieure ou égale à 2/10 ont été randomisés, soit pour un traitement par laser de l'OM, soit pour une surveillance sans traitement (1490 yeux). Le critère principal de l'étude était le pourcentage d'yeux présentant une baisse d'acuité visuelle de 3 lignes ou plus à 3 ans. Dans le groupe de patients non traités, l'acuité visuelle s'est dégradée (perte de plus de 3 lignes ETDRS) au bout de 3 ans dans 24 % des yeux (tableau 8-7), soit environ le double des patients traités par laser.

Davis et al. [4] ont calculé la baisse d'acuité visuelle mensuelle liée à un OM sévère. Dans l'étude randomisée évaluant l'efficacité de la ruboxistaurine (PKC-DRS2), ils ont montré que les yeux du groupe placebo présentant un OM sévère perdaient 0,63 lettre ETDRS par mois (0,67 en ajustant sur les données cliniques à l'inclusion), correspondant à 23 lettres sur 36 mois. Ce résultat était comparable aux 20 lettres perdues des yeux contrôles sur une période de 23 à 36 mois rapportées dans l'étude de l'ETDRS [5]. Il faut noter que les yeux qui avaient antérieurement été traités

par photocoagulation maculaire perdaient 2,1 lettres de moins en moyenne que ceux non traités.

BRAS « CONTRÔLES » DES ÉTUDES AYANT ÉVALUÉ L'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS DE L'OMD (tableau 8-8)

Les nouveaux traitements de l'OMD (ranibizumab, implant de dexaméthasone, implant de fluocinolone) ont été évalués dans de grandes études randomisées. Certaines d'entre elles ont comparé l'efficacité du traitement évalué à un groupe contrôle traité par placebo (le plus souvent injections intra-oculaires simulées). Ces groupes contrôles ne décrivent qu'imparfaitement l'histoire naturelle de l'OMD, car la plupart des yeux inclus dans ces bras contrôles avaient déjà reçu des traitements par laser, voire même des injections mais ils apportent néanmoins des résultats intéressants sur l'évolution des yeux non traités.

– Étude RESOLVE [6] : cette étude (151 patients) d'une durée de 1 an a comparé les injections mensuelles de ranibizumab (deux dosages différents) au placebo (injections simulées ; 49 patients) chez des patients présentant un OMD. Dans cette étude, moins de 20 % des patients inclus dans le groupe placebo ont bénéficié d'un traitement par laser maculaire plus de 6 mois avant le début de l'étude et environ un tiers des patients dans le groupe placebo a reçu un traitement par laser maculaire durant l'étude du fait d'une évolution défavorable.

– Études RISE AND RIDE [7] : cette étude a comparé deux groupes de patients traités par ranibizumab à un groupe contrôle. Le groupe contrôle a été traité par des injections mensuelles simulées pendant 2 ans. Dans cette étude, près de 75 % des patients du groupe contrôle avaient été traités antérieurement pour leur OMD et près de 25 % de ces patients ont bénéficié d'un laser maculaire durant l'étude.

– Étude MEAD [8] : il s'agit d'une étude comparant deux groupes de patients traités par implant de dexaméthasone à un groupe contrôle, avec un suivi de 3 ans. Près de 75 % des patients du groupe contrôle avaient bénéficié d'un traitement de leur OMD avant leur inclusion. Les patients du groupe contrôle ayant une évolution défavorable nécessitant un traitement de secours ont été exclus de l'étude. Ainsi, les patients du groupe contrôle décrits dans cette étude représentent des patients avec une évolution spontanée de leur OM très favorable.

– Études FAME [9] : ces études, faites chez des patients présentant un OMD réfractaire, ont comparé un groupe traité par une injection unique d'un implant d'acétonide de fluocinolone à un groupe contrôle, avec un suivi de 3 ans. Tous les patients du groupe contrôle avaient été traités par laser maculaire avant l'inclusion. Soixante pour cent des patients du groupe contrôle ont bénéficié d'un traitement par laser maculaire, et 35 % d'un autre traitement (injections intravitréennes, etc.) durant l'étude. À la différence de l'étude MEAD, les patients du groupe contrôle ayant reçu un traitement de secours n'ont pas été exclus de l'étude.

Il faut également rappeler que nous n'avons malheureusement que peu ou pas de données concernant l'évolution des facteurs systémiques (pression artérielle, HbA1C, etc.) dans les études que nous décrivons ici.

Tableau 8-7 – Étude ETDRS, report n° 1 : évolution du groupe contrôle (non traité), à 1, 2 et 3 ans.

Sévérité de l'OMD	BAV ≥ 3 lignes à 1 an	BAV ≥ 3 lignes à 2 ans	BAV ≥ 3 lignes à 3 ans
Tout OMD	8 %	16 %	24 %
OMD CS	10 %	20 %	26 %

CS : cliniquement significatif (selon la classification de l'ETDRS).

Tableau 8-8 – Évolution des groupes contrôles dans les études interventionnelles.

Études	Nombre de patients*	Traitements antérieurs à l'inclusion	Traitements pendant l'étude	Variation moyenne d'AV (lettres)	Gain ≥ 3 lignes d'AV	Gain ≥ 2 lignes d'AV	Perte ≥ 3 lignes d'AV	Perte ≥ 2 lignes d'AV	Variation de l'EMC
RESOLVE [6]	49 (40)	18,4 % (laser maculaire (à plus de 1000 µm du centre de la fovéa))	34,7 % (laser maculaire)	- 1,4 à 1 an	10,2 % à 1 an	18,4 % à 1 an	20,4 % à 1 an	24,5 % à 1 an	- 48 µm à 1 an
RISE/RIDE [7]	127/130 (puis 127/125)	Total : 74 %/70,8 % Laser maculaire : 67,7 %/64,6 % Corticoïdes : 27,6 %/27,7 % Autres : 16,5 %/16,2 %	74 %/70 % (laser maculaire)	+ 2,6/+ 2,3 (+ 2/+ 1,9 pour les OM focaux) à 2 ans	18,1 %/12,3 % à 2 ans	29,9 %/25,4 % à 2 ans	10,2 %/8,5 % à 2 ans	16,6 %/13,8 % à 2 ans	- 133 µm/ -126 µm à 2 ans
MEAD [8]	350 (puis 152)	Total : 74,6 % Laser maculaire : 69,4 % Corticoïdes : 17,4 % Anti-VEGF : 7,4 %	56,6 % ont arrêté l'étude : 24 % par manque d'efficacité ; ces patients exclus ont bénéficié d'un autre traitement	+ 2 à 3 ans	12 % à 3 ans	NC	NC	NC	- 42 µm à 3 ans
FAME [9]	185 (puis 112)	Tous les patients ont bénéficié d'un ou plusieurs traitements par laser maculaire	60,7 % (laser maculaire) 34,8 % (autres traitements dont 24,1 % triamcinolone 15,2 % anti-VEGF)	+ 2 pour l'ensemble des patients à la dernière visite + 3,1 pour les patients restant à 3 ans (certains ont bénéficié d'une phaco-exérèse)	18,9 % (ensemble des patients) à la dernière visite 21,4 % à 3 ans (patients restant à 3 ans) Pour les OM ≥ 3 ans : 13,4 % à 3 ans pour les OMC < 3 ans : 27,8 % à 3 ans	NC	NC	NC	- 142 µm à 3 ans

* Nombre de patients présents en fin d'étude.

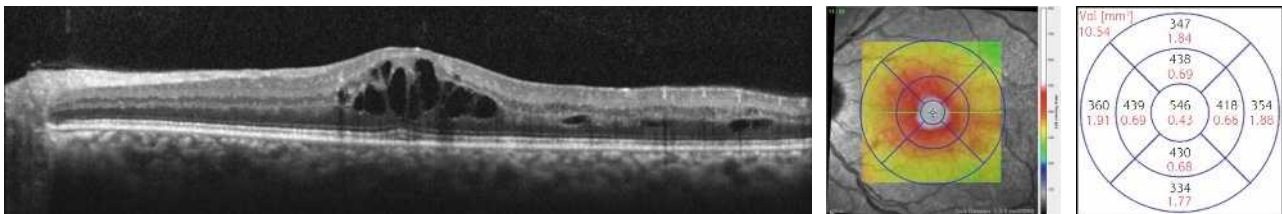
AV : acuité visuelle ; EMC : épaisseur maculaire centrale ; NC : non communiqué.

Fluctuations à court et moyen termes de l'œdème maculaire diabétique

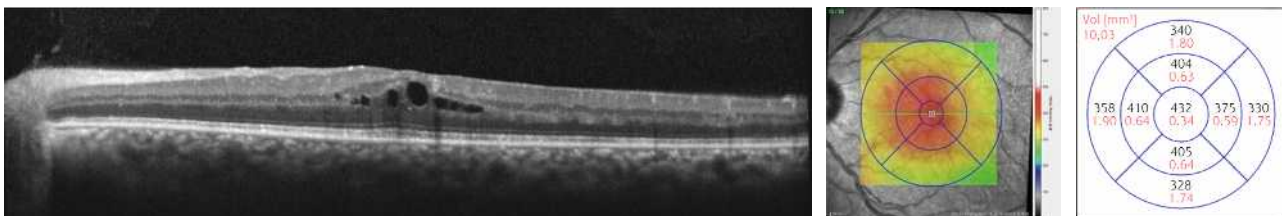
Depuis l'avènement de l'OCT, il est possible d'étudier de façon fine et objective l'évolution spontanée de l'épaisseur maculaire rétinienne des OMD. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence des variations diurnes de l'épaisseur maculaire, ainsi que des fluctuations spontanées sur le moyen terme (fig. 8-51 à 8-53 et eFig. 8-9 à 8-11).

■ VARIATIONS DIURNES

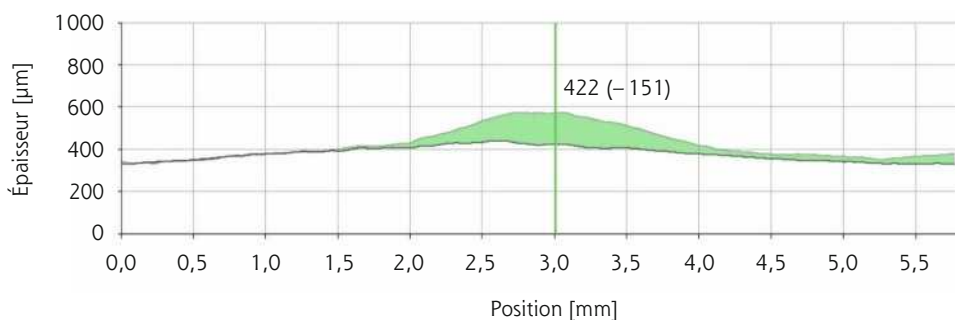
Franck et al. [10] ont montré des variations significatives de l'OMD au cours de la journée, avec une épaisseur maculaire plus importante le matin et diminuant au cours de la journée chez quatre des dix patients étudiés. Le même résultat a été retrouvé sur l'ensemble des neuf patients étudiés pour Polito et al. [11] avec une épaisseur fovéolaire initiale supérieure ou égale à 300 µm et une diminution d'épaisseur de 6,1 %, 15,2 % et 21 % au cours de la journée. Danis et al. [12] ont retrouvé également cette diminution moyenne de l'épaisseur maculaire durant la journée (diminution de l'épaisseur maculaire centrale moyenne de 6 %, soit 13 µm). Toutefois, seuls 3 % des 156 yeux étudiés présentaient une diminution importante de l'épaisseur maculaire centrale (variation d'au moins 25 % ou 50 µm). Dans une autre étude de Polito et



2 mai 2011 à 10 h : 58 lettres



5 mai 2011 à 16 h : 63 lettres



a | b
c
d
e

Fig. 8-51 Variations à court terme de l'épaisseur maculaire chez un patient présentant un OMD.

a, b. Clichés en couleurs et anérythro : OMD central associé à des micro-anévrismes. c. OCT réalisé le 2 mai 2011 à 10 h : l'acuité visuelle est de 58 lettres, l'OCT objective un OM cystoïde sévère avec de nombreuses logettes centrales, l'épaisseur maculaire centrale est de 546 µm. d. OCT réalisé 3 jours plus tard, le 5 mai 2011 à 16 h : l'acuité visuelle a augmenté de 5 lettres (63 lettres), l'épaisseur maculaire a diminué spontanément à 432 µm. e. Différentiel d'épaisseur maculaire entre les deux examens (-151 µm).

(Source : service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière.)

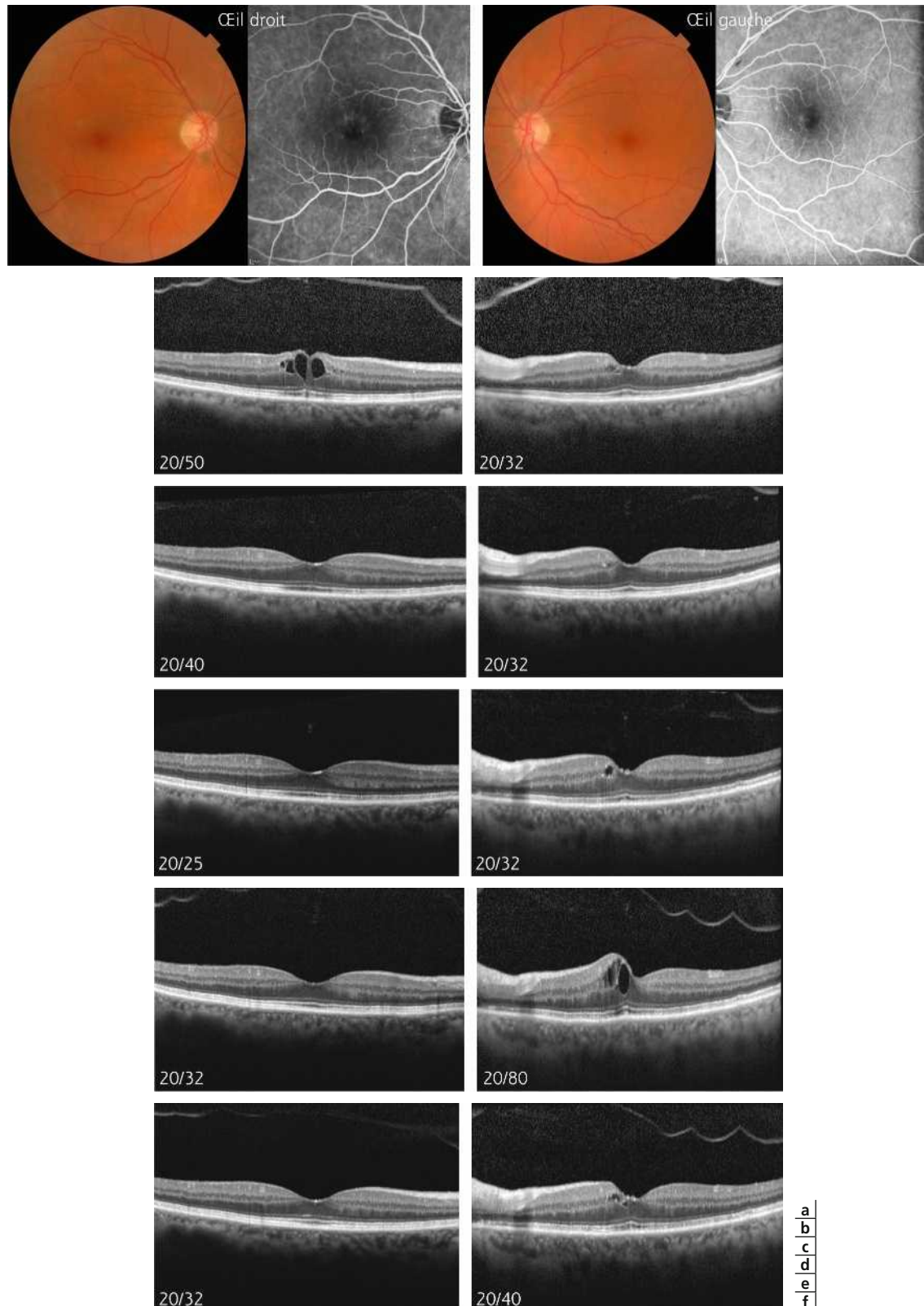


Fig. 8-52 Évolution spontanée (suivi pendant 18 mois) d'un œdème maculaire non traité chez une patiente diabétique de type 2 présentant des variations glycémique et tensionnelle.

a. Clichés en couleurs et angiographies rétiniennes. b à f. Coupes en OCT réalisées à 4 et 6 mois d'intervalle. L'hémoglobine glyquée et la pression artérielle s'améliorent dans un premier temps puis s'altèrent de nouveau. À noter l'asymétrie d'évolution entre les deux yeux.

al. [13], la diminution de l'épaisseur maculaire au cours de la journée était présente pour les dix patients étudiés, et plus marquée dans le groupe de patients restés en position debout toute la journée (diminution de 20,6 %) par rapport au groupe de patients restés en position couchée toute la journée depuis la veille (diminution de 6,2 %).

Ces résultats sont en faveur d'un rôle de la posture corporelle et de la pression hydrostatique dans les variations et la physiopathogénie de l'OMD. Larsen et al. [14] ont montré une augmentation moyenne de l'épaisseur maculaire durant la nuit chez 12 patients présentant un OMD, l'épaisseur étant moins importante au coucher ($316 \mu\text{m} \pm 72$) qu'au réveil ($336 \mu\text{m} \pm 81$), malgré une position allongée maintenue. Cette augmentation restait significative après ajustement pour l'effet de la pression artérielle. Elle s'accompagnait d'une baisse d'acuité visuelle et son importance était liée aux modifications de la pression artérielle durant la nuit.

Ces résultats suggèrent qu'une régulation déficiente de la pression des capillaires rétiens augmente l'œdème. L'augmentation de l'OM durant la nuit pourrait être liée à une variation posturale de la pression veineuse et à l'augmentation du métabolisme rétinien dans le noir.

■ VARIATIONS SUR LE LONG COURS

Des variations sur le long cours ont été mises en évidence dans plusieurs études.

Dans l'étude de Massin et al. [15] (évaluant la triamcinolone dans l'OMD), neuf des douze yeux (75 %) non traités adelphe présentaient une variation supérieure ou égale à 11 % de l'épaisseur maculaire centrale au moins une fois sur 3 mois par comparaison à leur épaisseur maculaire centrale médiane (avec une épaisseur maculaire centrale médiane à l'inclusion de $463 \mu\text{m} \pm 82$). Une autre étude de Toda et al. [16] a montré que cinq des neuf yeux (55 %) avec un OMD non traité ont présenté une variation significative de leur épaisseur maculaire centrale sur 3 mois (avec une épaisseur maculaire centrale médiane de $328 \mu\text{m} \pm 235$).

Enfin, plus récemment, l'étude de Dupas et al. [17] a confirmé ces données, avec un nombre de patients plus important. Dans cette étude, 23 patients présentant un OMD ont été suivis toutes les 2 semaines pendant 3 mois. À la visite initiale, une mesure ambulatoire de la pression artérielle pendant 24 heures a été réalisée, ainsi que cinq mesures de l'épaisseur maculaire centrale en OCT durant la journée. Durant le suivi, une mesure quotidienne

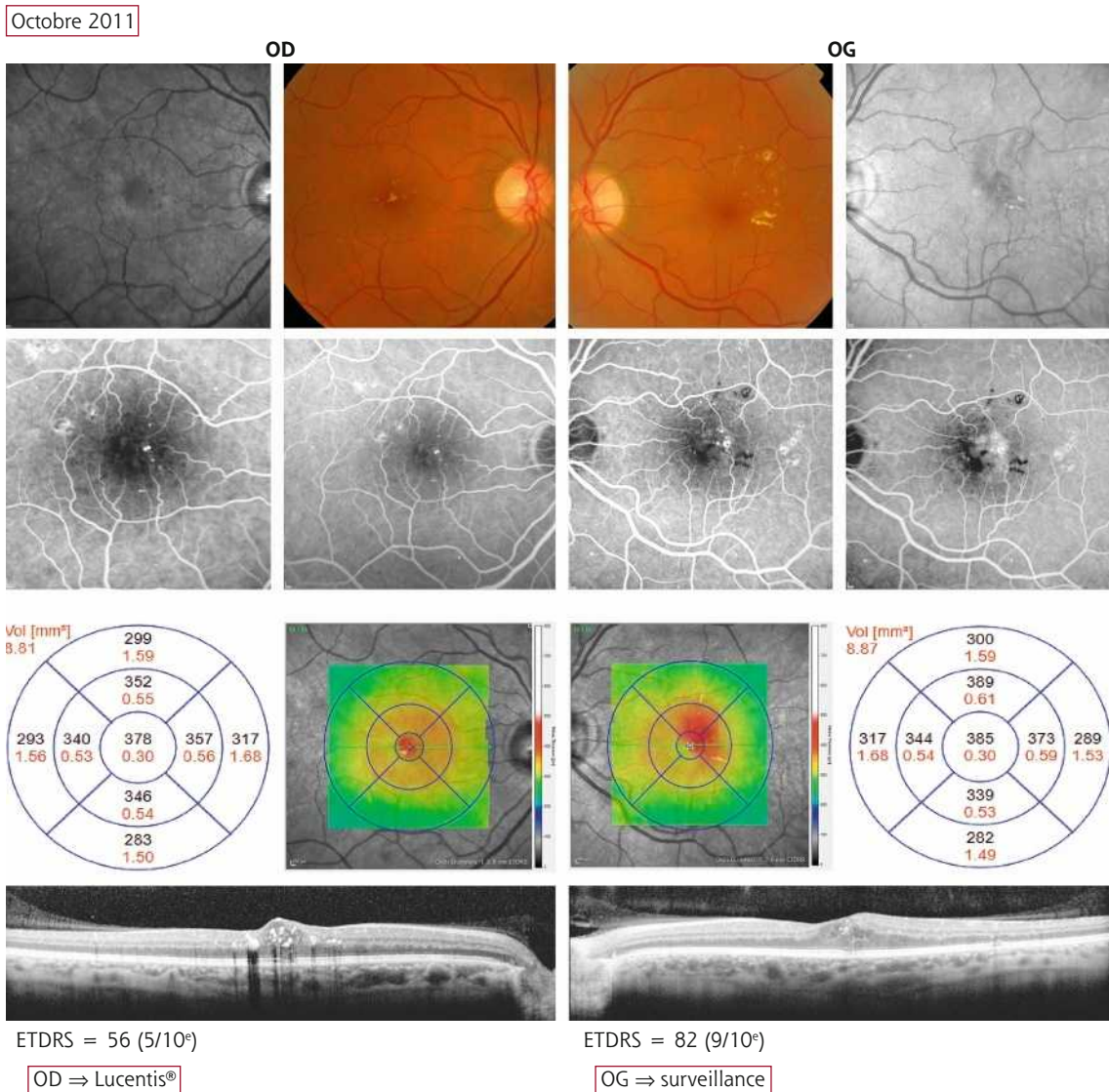


Fig. 8-53 Évolution spontanée d'un œdème maculaire non traité chez un patient diabétique de type 2.

Patient âgé de 57 ans, diabétique de type 2, insulino-traité et hypertendu. Hémoglobine glyquée (HbA1c) : 7,3 %, pression artérielle : 149/70. a. Il présente un OMD bilatéral, l'acuité visuelle de l'œil droit (OD) est de 0,5 (56 lettres ETDRS) et celle de l'œil gauche (OG) de 0,9 (82 lettres ETDRS). L'œil droit est traité par ranibizumab et une surveillance est proposée pour l'œil gauche.

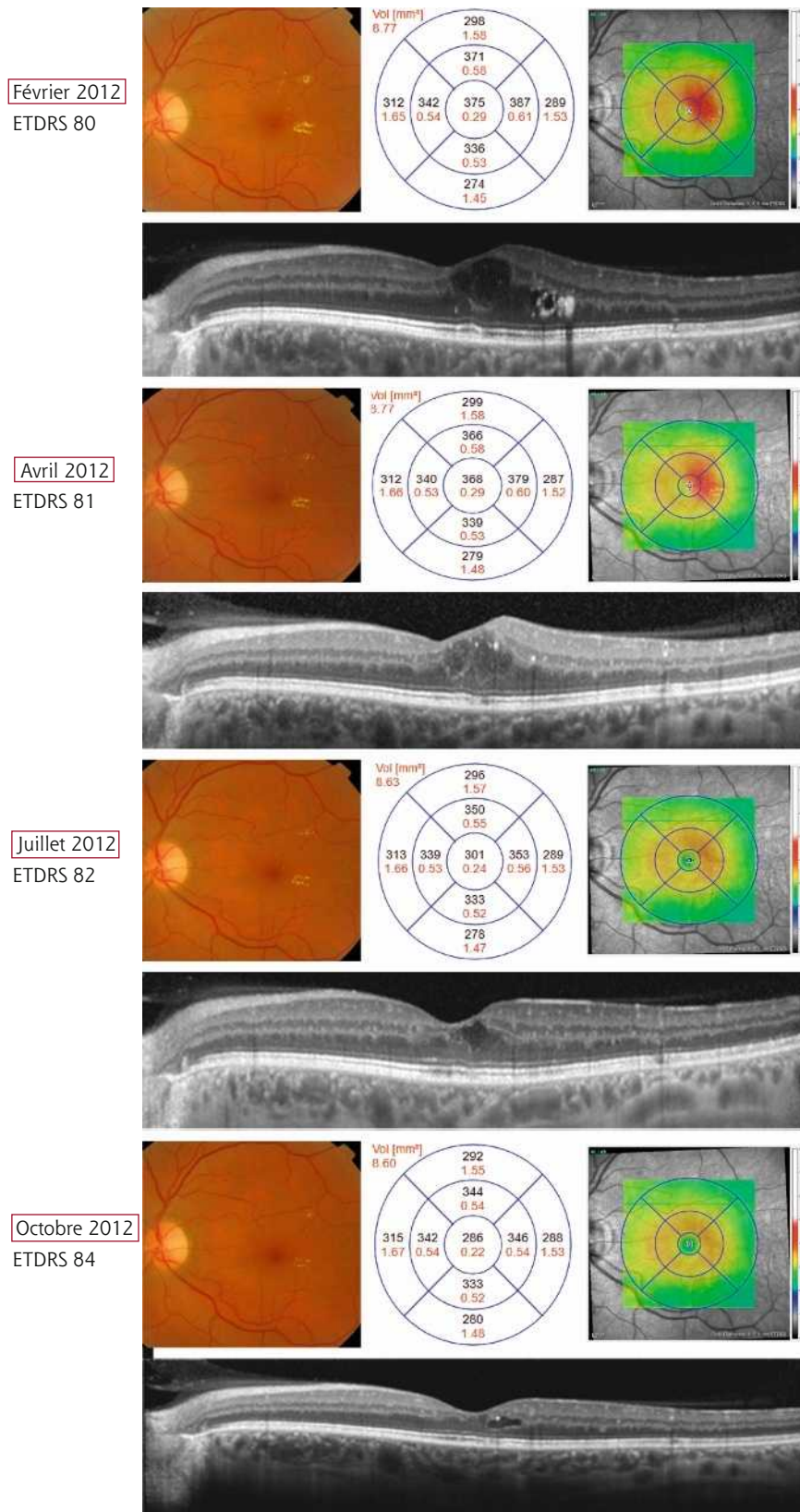


Fig. 8-53 Évolution spontanée d'un œdème maculaire non traité chez un patient diabétique de type 2. (suite)

b. Évolution spontanée de l'œil gauche. Entre février et octobre 2012, l'acuité visuelle reste stable. L'épaisseur maculaire centrale fluctue, pour revenir en octobre à une valeur normale, avec une quasi-disparition de l'OM.

et simultanée de la pression artérielle et de l'épaisseur maculaire centrale a été effectuée. Au moins une modification de l'épaisseur maculaire centrale supérieure à 11 % par rapport à la valeur médiane (= variation significative) a été observée durant le suivi chez près de la moitié des patients. L'épaisseur maculaire centrale a diminué pendant la journée et augmenté pendant la nuit mais ici de manière non significative. Les patients ayant les épaisseurs maculaires centrales les plus hautes avaient les niveaux de pression pulsée les plus élevés (corrélation positive significative).

■ FACTEURS DE VARIATION DE L'ÉPAISSEUR MACULAIRE EN CAS D'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

Les facteurs de variation de l'OMD mis en évidence dans l'ensemble des études sont les suivants :

- l'heure de la journée [10–14] : l'heure de la mesure devrait ainsi être prise en considération dans l'interprétation des modifications de l'épaisseur maculaire ;
- la posture [10, 14] ;
- la pression artérielle, la pression pulsée, les variations de la pression artérielle (fig. 8-52) [14, 17] ;
- l'hypoglycémie : l'étude de Feldman et al. [18] a montré que les patients qui ne présentaient pas de variation diurne de leur OMD, avaient plus d'événements hypoglycémiques que les autres. À noter que les événements hypoglycémiques entraînent une augmentation de la pression artérielle [19].

Ainsi, ces facteurs de variation devraient être pris en compte lors de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement de l'OMD.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Massin-Korobelnik P, Gaudric A, Coscas G. Spontaneous evolution and photocoagulation of diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994 ; 232 : 279-89.

[2] Massin P, Erginay A. *Rétinopathie diabétique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier ; 2010, 145 p.

[3] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1796-806.

[4] Davis MD, Sheetz MJ, Aiello LP, et al. Effect of ruboxistaurin on the visual acuity decline associated with long-standing diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 ; 50 : 1-4.

[5] Gangnon RE, Davis MD, Hubbard LD, et al. A severity scale for diabetic macular edema developed from ETDRS data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 5041-7.

[6] Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study) : a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 2399-405.

[7] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema : results from 2 phase III randomized trials : RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 789-801.

[8] Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1904-14.

[9] Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 2125-32.

[10] Frank RN, Schulz L, Abe K, Iezzi R. Temporal variation in diabetic macular edema measured by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 211-7.

[11] Polito A, Del Borrello M, Polini G, et al. Diurnal variation in clinically significant diabetic macular edema measured by the Stratus OCT. *Retina* 2006 ; 26 : 14-20.

[12] Danis RP, Glassman AR, Aiello LP, et al. Diurnal variation in retinal thickening measurement by optical coherence tomography in center-involved diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006 ; 124 : 1701-7.

[13] Polito A, Polini G, Chiodini RG, et al. Effect of posture on the diurnal variation in clinically significant diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 ; 48 : 3318-23.

[14] Larsen M, Wang M, Sander B. Overnight thickness variation in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 ; 46 : 2313-6.

[15] Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema : preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 218-24.

[16] Toda J, Fukushima H, Kato S. Injection of triamcinolone acetonide into the posterior sub-tenon capsule for treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2007 ; 27 : 764-9.

[17] Dupas B, Feldman-Billard S, Bui Quoc E, et al. Influence of pulse pressure and spontaneous variations of macular thickness inpatients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2014 ; 92 : 372-6.

[18] Feldman-Billard S, Dupas B, Sedira N, et al. Hypoglycaemia is associated with the absence of a decrease in diurnal macular thickness in patients with diabetic macular oedema. *Diabetes Metab* 2013 ; 39 : 169-73.

[19] Feldman-Billard S, Massin P, Meas T, et al. Hypoglycemia induced blood pressure elevation in patients with diabetes. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 : 829-31.

6 – FACTEURS PRONOSTIQUES DANS L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

B. DUPAS

L'essentiel

- Dans l'OMD, l'accumulation de liquide n'est pas le seul facteur à l'origine de l'altération de la vision.
- La perte primitive des cellules neuronales et gliales engendrée par l'hyperglycémie chronique joue un rôle dans la fonction visuelle du patient avec OMD.
- La durée d'évolution de l'OM, ainsi que celle du diabète, et le déséquilibre des facteurs systémiques sont les principaux facteurs conditionnant la viabilité du tissu rétinien résiduel, et donc la récupération visuelle potentielle.
- De nouveaux facteurs morphologiques d'imagerie (notamment en OCT-angiographie) comme la superficie des zones de non-perfusion capillaire maculaire, associés à l'analyse des couches rétinienne semblent prometteurs pour appréhender le pronostic visuel, en association aux facteurs cliniques.

Traiter un OMD aujourd'hui, c'est, au-delà de la prescription et de la réalisation d'injections intravitréennes (IVT), pouvoir se prononcer sur l'avenir visuel d'un patient. À la différence de la ma-

rité des OM secondaires à des étiologies oculaires locales, l'OMD reflète avant tout les complications sévères d'une affection systémique. Au travers de ce sous-chapitre, nous tenterons de définir

les caractéristiques anatomiques et les facteurs prédictifs influençant la récupération visuelle chez les patients diabétiques atteints d'OMD. Il est néanmoins important de dissocier réponses anatomique et fonctionnelle au traitement : si la réduction de l'épaississement maculaire est un prérequis à l'amélioration de l'acuité visuelle, ce n'est pas le seul déterminant de l'acuité visuelle finale (encadré 8-2).

Encadré 8-2

Facteurs influençant la réponse anatomique et/ou fonctionnelle du traitement de l'œdème maculaire diabétique

- Facteurs influençant la réponse anatomique :
 - âge jeune, type de diabète ;
 - équilibre des facteurs systémiques (diabète, hypertension artérielle) ;
 - existence d'une traction maculaire (traction vitréomaculaire ou membrane épirétinienne) ;
 - épaisseur maculaire initiale.
- Facteurs de mauvais pronostic fonctionnel :
 - longue durée de l'OMD ;
 - rétinopathie diabétique sévère ;
 - acuité visuelle initiale basse ;
 - ischémie maculaire ;
 - placard exsudatif sous-fovéolaire ;
 - ratio tissu rétinien/fluide faible ;
 - *disorganisation of retinal inner layers* (DRIL) ;
 - amincissement des couches internes de la rétine ;
 - rupture de l'ellipsoïde ou de la membrane limitante externe.

Facteurs généraux influençant la réponse au traitement

Pour interpréter l'efficacité d'une thérapeutique dans l'OMD, il faut tenir compte des fluctuations spontanées de l'OMD, journalières ou à moyen terme (pouvant atteindre jusqu'à 20 % de l'épaisseur maculaire) et potentiellement en rapport avec la variation de facteurs systémiques comme la pression artérielle [1].

■ TYPE DE DIABÈTE, ÂGE DU PATIENT ET CIRCONSTANCES DE SURVENUE DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

Ces facteurs sont importants à colliger car différents cas de figure peuvent se présenter : un OMD survenant chez un jeune patient diabétique de type 1, avec rétinopathie décompensée par une rééquilibration glycémique rapide, ou chez une femme enceinte sera plus aisé à traiter (et parfois spontanément résolutif) [2], qu'un OMD chez un diabétique de type 2, plus âgé avec comorbidités associées (fig. 8-54). L'âge jeune est par ailleurs un facteur favorisant la récupération visuelle chez les patients avec OMD traités par ranibizumab [3].

■ DURÉE D'ÉVOLUTION DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

La durée d'évolution est également un facteur primordial, car elle conditionne probablement la fonctionnalité des cellules rétinienne neuronales et gliales résiduelles, et donc les capacités de récupération visuelle. Elle est cependant difficile à déterminer, le début de la maculopathie étant insidieux et les patients ne consultant le plus souvent qu'en cas de baisse visuelle déjà avérée. Une durée d'évolution courte de l'OMD est corrélée à un meilleur pronostic visuel après IVT de ranibizumab [3]. Les

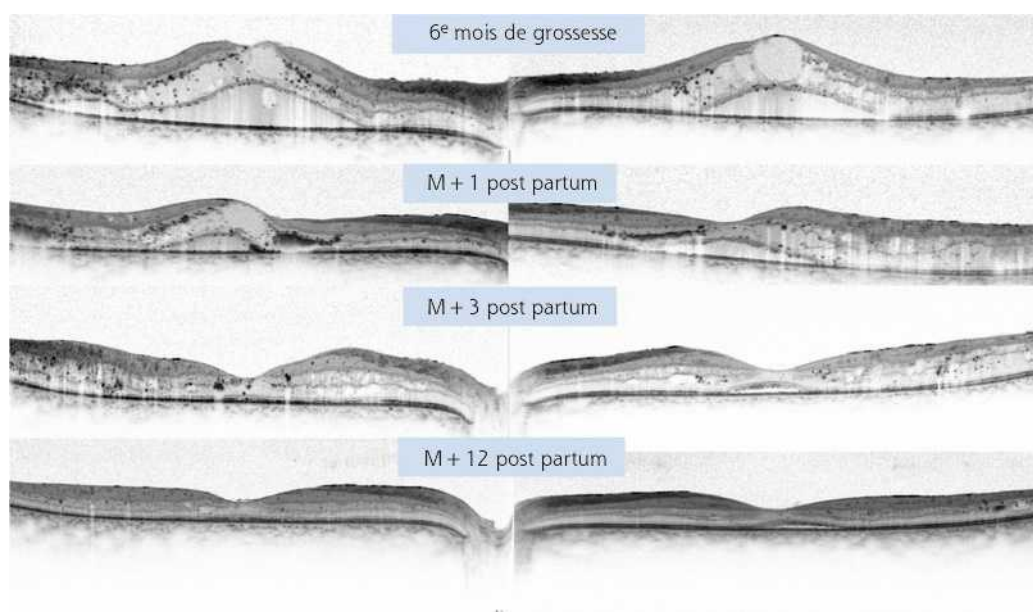


Fig. 8-54 Régression spontanée d'un œdème maculaire chez une patiente diabétique de type 1 âgée de 25 ans, iconographiée par SD-OCT.

Patiente enceinte de 6 mois : OM bilatéral associé à un volumineux décollement séreux rétinien (DSR). Acuité visuelle : 1/10 P14. Une surveillance simple est effectuée. Post-partum M+1 : régression partielle du DSR, persistance d'un œdème intrarétinien. Post-partum M+3 : régression quasi totale du DSR et normalisation de l'épaississement rétinien central. Post-partum M+12 : normalisation de l'épaisseur rétinienne dans toute l'aire maculaire, persistance d'un très discret DSR de l'œil gauche et de quelques logettes intrarétiniennes de l'œil droit. Acuité visuelle : 9/10 P2 aux deux yeux.

patients des groupes témoins traités à retardement dans les grands essais cliniques ont une acuité visuelle finale n'atteignant pas celle des yeux traités d'emblée [4, 5]. Toutefois, il faut toujours initier un traitement, même en cas d'acuité visuelle basse (entre 1/20 et 2/10), ne serait-ce que pour préserver la fonction visuelle résiduelle. L'étude FAME a par ailleurs montré que les OMD chroniques de plus de 3 ans pouvaient bénéficier d'un gain d'acuité visuelle significatif après traitement par acétonide de fluocinolone [6].

■ ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE ET PRESSIONNEL

Cet équilibre constitue un facteur de réponse aux anti-VEGF [7]. En effet, dans une étude rétrospective évaluant le bénéfice du traitement par ranibizumab, les patients avec une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 7 % montraient des améliorations, fonctionnelle et anatomique, supérieures à celles des patients avec une HbA1c plus élevée, sans cependant réduire le nombre d'IVT sur 6 mois. Toutefois, dans les analyses post hoc réalisées sur les patients des études RISE and RIDE, le gain d'acuité visuelle après IVT d'anti-VEGF n'était pas influencé par l'équilibre glycémique [8]. Cette discordance pourrait s'expliquer par le fait que, dans ces grandes études de cohorte, l'HbA1c moyenne est meilleure que celle des patients « de la vraie vie », l'influence des facteurs systémiques étant alors moins prégnante. Par ailleurs, le type de traitement (insuline ou antidiabétiques oraux) ne semble pas influencer la réponse aux anti-VEGF [9].

Même si aucune donnée n'a été publiée sur l'influence de la pression artérielle sur la réponse au traitement par anti-VEGF, il semble nécessaire d'optimiser l'équilibre tensionnel afin d'éviter la survenue d'une rétinopathie hypertensive associée et de limiter l'aggravation de la maculopathie.

Facteurs locaux de réponse au traitement

■ FACTEURS MORPHOLOGIQUES

Le développement d'une imagerie de très haute résolution (SD-OCT et OCT-angiographie) a permis – et permettra – d'identifier des caractéristiques morphologiques corrélées au degré de récupération visuelle.

ANOMALIES DE L'INTERFACE VITRÉORÉTINIENNE

Ces anomalies sont un facteur de moins bon pronostic, essentiellement lorsqu'il existe une composante tractionnelle évidente de la hyaloïde postérieure ou d'une membrane épitréiniennne associée à la rupture de la BHR [10]. Il est toutefois difficile d'évaluer la responsabilité de la composante tractionnelle dans l'OMD ; la réalisation d'injections intravitréennes « tests » permet alors d'évaluer la possibilité de diminution, partielle ou totale, de l'épaississement rétinien, et par conséquent de poser une indication opératoire complémentaire si nécessaire (fig. 8-55).

ATTEINTES DE LA RÉTINE EXTERNE

La visibilité en OCT de certaines structures – comme la membrane limitante externe et la ligne d'interdigitation (IS-OS) – a fait l'objet de nombreuses études et semble corrélée au pronostic visuel [11]. Cependant, les anomalies de signal en OCT, correspondant aux différentes structures rétinienne, peuvent être modifiées par de nombreux phénomènes en cas d'œdème rétinien et il est difficile de les évaluer de manière fiable ; il semble donc raisonnable d'interpréter ces critères avec prudence. C'est finalement une fois la

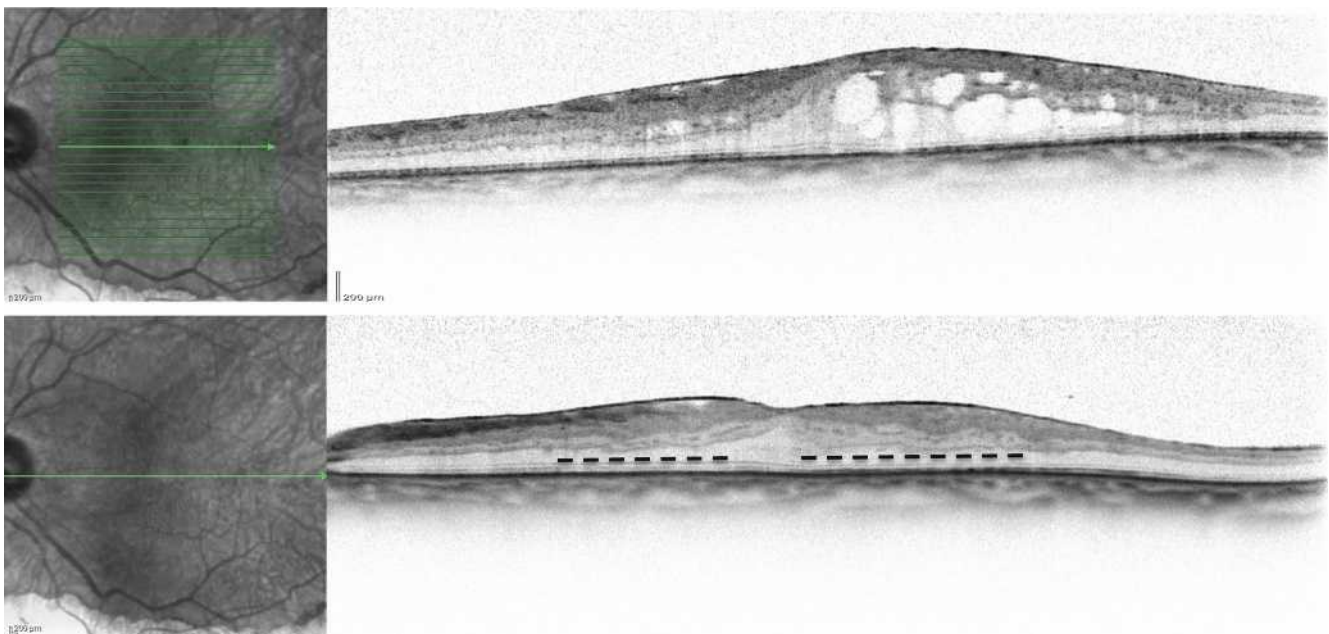


Fig. 8-55 Régression d'un œdème maculaire diabétique associé à une membrane épitréiniennne chez un patient de 57 ans, diabétique de type 2, après injection intravitréenne.

a. Coupe horizontale d'OCT révélant un OM prédominant en temporomaculaire et associé à une membrane épitréiniennne. Acuité visuelle 2/10.
b. Aspect 1 mois après une injection intravitréenne d'un implant de dexaméthasone : les logettes d'œdème ont totalement disparu, l'épaisseur maculaire s'est pratiquement normalisée. Acuité visuelle 5/10. Noter la membrane épitréiniennne et les remaniements de l'architecture rétinienne interne (en pointillé) pouvant expliquer la récupération visuelle incomplète.

a
b

rétine asséchée que l'évaluation de l'architecture rétinienne est la plus aisée à appréhender. La présence d'exsudats rétrofovéolaires est de mauvais pronostic [12], alors que la présence d'un décollement séreux rétinien (identifié dans 8 à 20 % des cas) n'influence pas le pronostic visuel [13]. Les cicatrices de laser juxtafovéolaires, par l'atrophie qu'elles induisent et leur potentiel évolutif, représentent également un facteur de mauvais pronostic de récupération visuelle [14].

ATTEINTES DE LA RÉTINE INTERNE

La quantité du tissu rétinien central interne est également un facteur conditionnant le pronostic visuel. Différentes techniques intéressantes ont été décrites, notamment en utilisant des images OCT « en face » et en quantifiant le nombre de « piliers » cellulaires traversant les kystes (voir plus haut fig. 8-40) [15]. Le degré de désorganisation architecturale de la rétine interne (*disorganisation of retinal inner layers* [DRIL]) serait également prédictif de l'acuité visuelle [16]. Le degré d'occlusion des capillaires péricapillaires et, à un stade ultime, l'ischémie maculaire sont des facteurs de mauvais pronostic visuel [17, 18]. Il est à noter que l'utilisation d'anti-VEGF de manière itérative ne semble pas aggraver l'ischémie maculaire préexistante [19]. Ils pourraient au contraire limiter les phénomènes micro-occlusifs localisés au pôle postérieur [20]. L'OCT-angiographie semble permettre par ailleurs d'évaluer, rapidement et aisément, l'étendue des occlusions du réseau capillaire. Elle pourrait constituer un moyen plus fiable que l'angiographie à la fluorescéine pour définir les territoires de non-perfusion (fig. 8-56).

L'épaisseur des couches des cellules ganglionnaires est diminuée après résolution de l'OMD et la perte tissulaire semble corrélée au degré d'acuité visuelle (fig. 8-57) [21]. Le patient diabétique présente une neurodégénérescence rétinienne avec une apoptose des cellules neurogliales dès les stades précoces de la maladie [22], parfois même sans rétinopathie cliniquement décelable au fond d'œil. La neuropathie diabétique se définirait d'ailleurs pour certains comme une perte neurogliale initiale entraînant une perte du couplage neurovasculaire ayant pour corollaire une atteinte vasculaire secondaire [23].

Enfin, une équipe a récemment corrélé le degré de non-perfusion capillaire à des altérations de la rétine externe sous-jacente, visibles en OCT, soulignant ainsi le rôle du plexus capillaire profond dans l'oxygénation de la rétine externe [24].

DEGRÉ D'ÉPAISSISSEMENT RÉTINIEN INITIAL

Plus l'épaisseur rétinienne initiale est élevée, plus la réduction d'épaisseur maculaire est importante, mais moins grandes sont les chances d'obtenir une épaisseur maculaire normale. L'étude du DRCRnet utilisant le ranibizumab associé ou non au laser [5] a retrouvé 20 % de mauvais répondeurs anatomiques (c'est-à-dire avec une diminution inférieure à 20 % de l'épaisseur maculaire initiale à la visite finale à 12 mois) et 7 % de non-répondeurs anatomiques (avec une diminution inférieure à 10 %). Les patients avec une acuité visuelle inférieure à 2/10 après 2 ans de traitement par ranibizumab présentaient par ailleurs dans 50 % des cas une persistance de liquide intrarétinien.

DEGRÉ D'ISCHÉMIE PÉRIPHÉRIQUE ET STADE DE LA RÉTINOPATHIE ASSOCIÉE

Plus la rétinopathie est sévère, moins bons sont les résultats visuels après injections de ranibizumab [10]. Le rôle direct de l'ischémie périphérique dans l'entretien de l'OM est encore débattu ; il est à noter qu'une étude a trouvé une association entre la présence d'une ischémie périphérique en angiographie grand champ et la présence, mais non la sévérité, d'un OMD [25].

PRÉSENCE DE MICRO-ANÉVRISMES

La classification de l'OM a évolué ces dernières années et la distinction entre « focal » et « diffus » tend à disparaître dans les nouvelles propositions de classification [26]. Certains OMD s'associent toutefois à de volumineux micro-anévrismes, équivalents à des « macro-anévrismes » développés aux dépens du lit capillaire, et responsables d'une exsudation majeure. Ces derniers peuvent être accessibles à une photocoagulation directe au laser qui permet, dans certains cas, une rémission complète avec normalisation de l'épaisseur maculaire et résorption des exsudats. Ces cas pourraient représenter une caté-

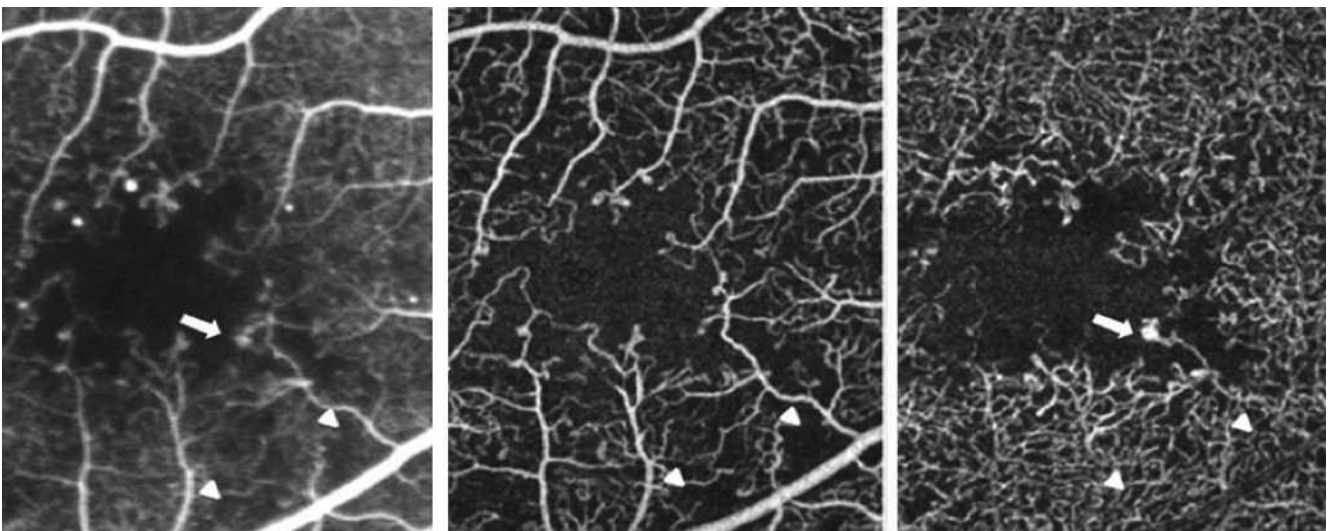


Fig. 8-56 Réseau capillaire péricapillaire d'un patient avec maculopathie diabétique sans œdème rétinien, imagé en angiographie à la fluorescéine (a) et en OCT-angiographie (b, c).

a. L'angiographie à la fluorescéine révèle des zones de non-perfusion capillaire (têtes de flèche) associées à des micro-anévrismes (flèche). b. Angiographie-OCT permettant de visualiser le réseau capillaire superficiel en s'affranchissant des phénomènes de diffusion. Meilleure visualisation des zones de non-perfusion (têtes de flèche). c. Angiographie-OCT du réseau capillaire profond avec micro-anévrisme (flèche) et remaniement du lit capillaire (têtes de flèche).

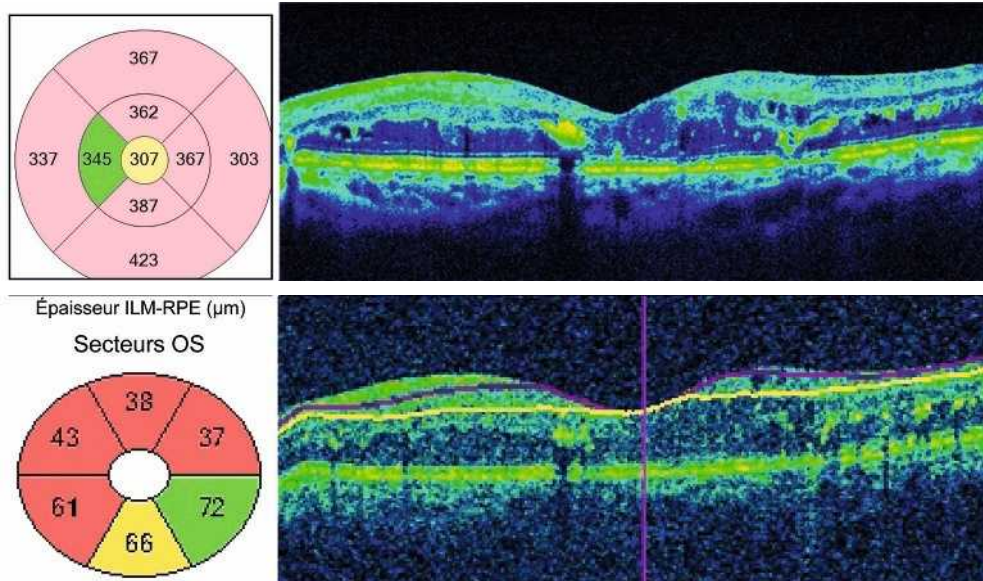


Fig. 8-57 Cartographies OCT d'un œdème maculaire diabétique résorbé après injections intravitréennes.

a. Cartographie d'épaisseur maculaire (de l'épithélium pigmentaire à la membrane limitante interne) dans les neuf secteurs principaux. L'épaisseur rétinienne est subnormale malgré la présence d'exsudats et de kystes rétiens résiduels. b. Cartographie de l'épaisseur du complexe des cellules ganglionnaires (délimité par les lignes violettes et jaune), révélant une nette diminution des épaisseurs dans la plupart des secteurs rétiens. Acuité visuelle 3/10.

a
b

gorie à part qu'il semble utile d'identifier (voir chapitre 8.10). Par ailleurs, la vitesse du *turn-over* des micro-anévrismes au pôle postérieur refléterait un critère prédictif d'évolution vers la maculopathie [27] et un marqueur de réponse aux anti-VEGF [28].

ANTÉCÉDENTS DE VITRECTOMIE

Si la pharmacodynamique des molécules injectées dans la cavité vitréenne est modifiée en cas de vitrectomie, la réponse fonctionnelle observée après IVT semble identique chez les yeux vitrectomisés ou non vitrectomisés, notamment en cas d'utilisation d'un implant de dexaméthasone [29]. Dans une analyse post hoc du protocole I, dans lequel ont été inclus 25 yeux vitrectomisés, les résultats du traitement par ranibizumab ne semblent pas différents des résultats obtenus dans les yeux non vitrectomisés [30].

■ FACTEURS FONCTIONNELS

ACUITÉ VISUELLE INITIALE

L'acuité visuelle initiale conditionne le niveau d'acuité visuelle final. Si le gain d'acuité visuelle est plus faible en cas d'acuité visuelle initiale élevée – et plus élevé en cas d'acuité visuelle initiale basse –, l'acuité visuelle finale sera toujours meilleure si la fonction visuelle initiale n'est pas trop altérée. Elle est le reflet de la viabilité cellulaire. Il paraît désormais évident qu'il ne faut pas attendre une détérioration visuelle trop importante pour obtenir de bons résultats visuels après traitement par injections intravitréennes ; s'il n'existe, bien entendu, aucun caractère d'urgence à traiter un OMD, un traitement précoce semble permettre à long terme de préserver une meilleure fonction visuelle. Une étude du DRCRnet est d'ailleurs en cours afin d'évaluer l'éventuel bénéfice de l'instauration d'un traitement précoce par anti-VEGF chez des sujets avec une acuité visuelle supérieure à 8/10. Les résultats du protocole T vont dans ce sens [31] : dans cette étude, plus de 50 % des patients présentaient une acuité visuelle initiale supérieure à 5/10, et les résultats visuels finaux obtenus dans ce

groupe de patients sont bien meilleurs que ceux obtenus chez les patients dont l'acuité visuelle initiale était inférieure à 5/10.

Les résultats récents de ce protocole soulèvent aussi la question de l'efficacité des différents anti-VEGF disponibles actuellement en France [31]. Si le ranibizumab 0,3 mg administré en pro re nata (PRN) donne des résultats équivalents à ceux de l'aflibercept administré en régime fixe (en termes de gain d'acuité visuelle à 12 mois) chez les sujets avec acuité visuelle initiale supérieure à 4/10, il semble en revanche moins efficace, à cette dose, pour des acuités visuelles inférieures à 4/10. Cependant il semble difficile d'extrapoler sur l'efficacité respective des deux molécules en France et en Europe, où le dosage réglementaire de ranibizumab est de 0,5 mg.

POINT DE FIXATION ET SENSIBILITÉ RÉTINIENNE

Si la mesure de l'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS est à l'heure actuelle le seul critère fonctionnel admis et utilisé pour évaluer l'efficacité des thérapeutiques dans les grands essais cliniques, elle n'est que modérément corrélée à l'épaisseur maculaire et ne reflète pas toujours la perception du déficit visuel ressenti par le patient. Il semble donc intéressant de mettre en perspective d'autres aspects de la fonction visuelle chez les patients atteints d'OMD, comme la localisation du point de fixation et la sensibilité rétinienne. La micropérimétrie permet, de façon simple et rapide, de définir ces deux paramètres [32]. La stabilité de la fixation semble plus fortement corrélée à l'acuité visuelle que son caractère central ou paracentral [33]. Chez les patients diabétiques avec antécédents de traitement par laser maculaire et cicatrices parafovéales, la capacité de la rétine à adopter un nouveau point de fixation paraît importante à évaluer (fig. 8-58). Certains auteurs évoquent même la possibilité d'utiliser les résultats micropérimétriques comme analyse prédictive de la fonction visuelle chez le patient avec OMD [34].

TRAITEMENT PAR LASER

L'adjonction du laser aux injections intravitréennes ne semble pas représenter un facteur prédictif péjoratif sur l'acuité visuelle,

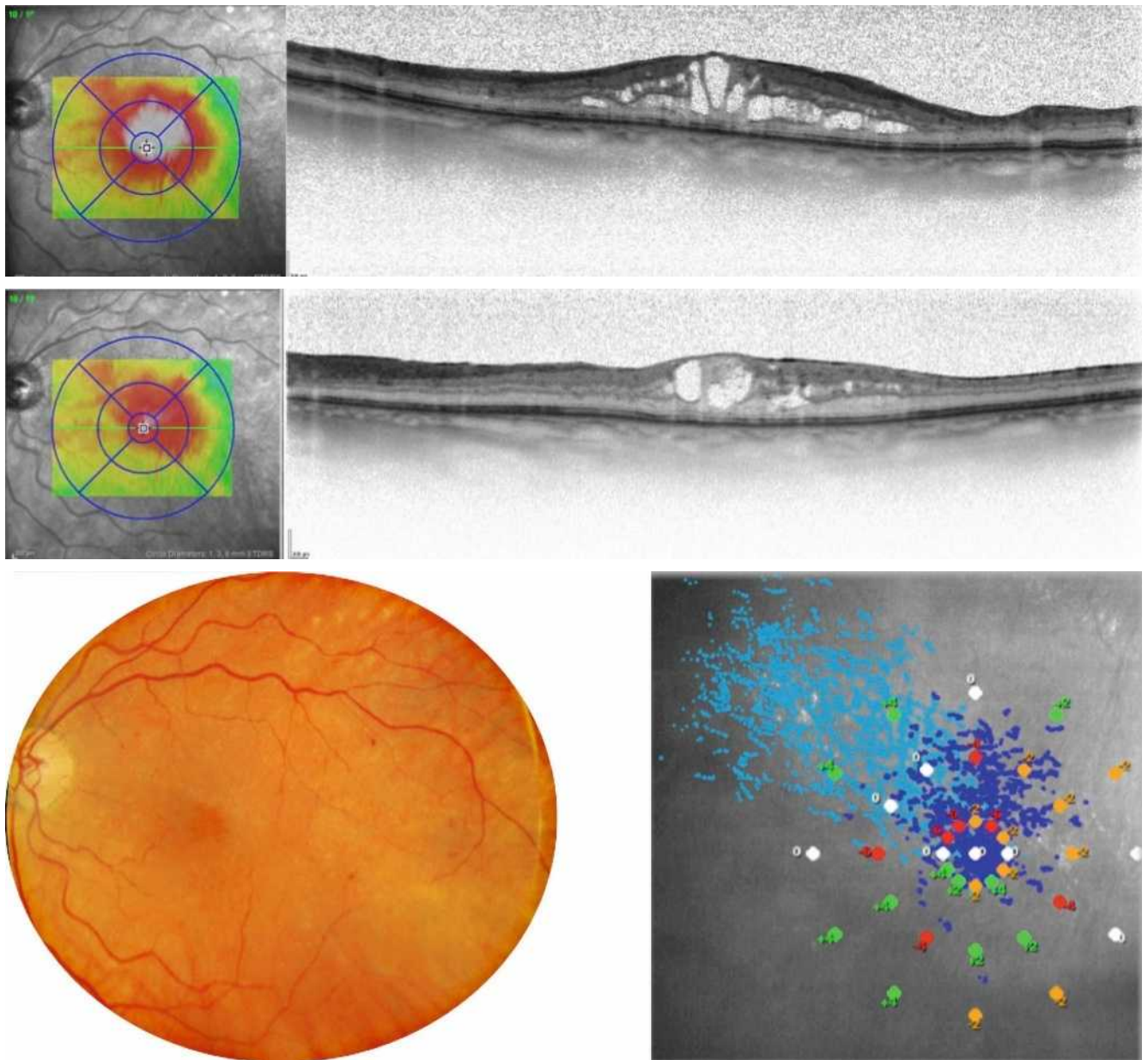


Fig. 8-58 Résultats micropérimétriques avant et après résorption partielle d'un œdème maculaire diabétique.

a, b. Cartographies et coupes OCT avant (a) et après (b) traitement, objectivant une nette diminution de l'épaisseur maculaire. c. Image en micropérimétrie des nuages de points localisant la zone préférentielle de la fixation. Les points bleu clair correspondent à la fixation avant traitement (en phase d'œdème). Les points bleu foncé correspondent à la fixation après traitement, après régression partielle de l'œdème. Avant traitement, la zone de fixation est très étendue et excentrée. Après traitement, la zone de fixation est plus réduite et recentrée sur la fovéa.

a
b
c

notamment s'il est réalisé de façon différée, après au moins 6 mois de traitement intravitréen [5]. Il sera alors focalisé sur les zones d'épaississement rétinien résiduel et tentera de cibler les anomalies micro-anévrismales diffusant et persistant malgré un traitement pas anti-VEGF ou corticoïdes.

NOMBRE D'INJECTIONS INTRAVITRÉENNES NÉCESSAIRES À L'OBTENTION D'UNE RÉPONSE OPTIMALE

Le nombre d'IVT n'est malheureusement pas prédictible. Des analyses post hoc réalisées sur les patients de l'étude RESTORE [4] révèlent qu'environ 25 % des patients bons répondeurs (c'est-à-dire avec un gain d'acuité visuelle supérieur à 15 lettres) ont reçu six IVT ou moins, durant les 12 premiers mois de traitement.

Cependant, aucun facteur prédictif de cette bonne réponse n'a pu à l'heure actuelle être identifié, si ce n'est la réponse initiale au traitement. En effet, les résultats d'une analyse post hoc du protocole I (traitement de l'OMD par ranibizumab) ont été récemment rapportés et indiquent que la réponse fonctionnelle obtenue après trois injections de ranibizumab est très fortement prédictive de l'acuité visuelle finale [35].

Des analyses post hoc réalisées sur la phase d'extension à 5 ans des patients des études RISE and RIDE [36] révèlent que 25 % des patients n'ont reçu aucune injection de ranibizumab durant les 4^e et 5^e années de suivi. Ces patients présentaient une durée d'évolution de leur OMD plus courte, des valeurs d'acuité visuelle initiales plus élevées, une épaisseur maculaire initiale moindre et un stade de rétinopathie associée moins sévère.

Conclusion

Les patients jeunes avec une durée d'évolution du diabète moindre, un OM récent naïf, une acuité visuelle peu abaissée, et une épaisseur maculaire initiale modérée ont potentiellement un meilleur pronostic visuel. L'enjeu actuel réside donc dans le dépistage précoce de la maculopathie afin de traiter plus tôt les patients. Les anomalies de l'interface vitrorétinienne et les remaniements de la rétine, interne et externe, contribuent à limiter la récupération visuelle. Les nouvelles techniques d'imagerie sont prometteuses et permettront probablement de définir, via l'analyse sémiologique fine de l'anatomie maculaire, d'autres facteurs prédictifs plus précis.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Dupas B, Feldman-Billard S, Bui Quoc E, et al. Influence of pulse pressure and spontaneous variations of macular thickness in patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2014 ; 92 : 372-6.
- [2] Gaucher D, Fortunato P, Leclaire-Collet A, et al. Spontaneous resolution of macular edema after panretinal photocoagulation in florid proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2009 ; 29 : 1282-8.
- [3] Bressler SB, Qin H, Beck RW, et al. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol* 2012 ; 130 : 1153-61.
- [4] Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema : the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1045-53.
- [5] Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 375-81.
- [6] Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 2125-32.
- [7] Matsuda S, Tam T, Singh RP, et al. The impact of metabolic parameters on clinical response to VEGF inhibitors for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications* 2014 ; 28 : 166-70.
- [8] Bansal AS, Khurana RN, Wieland MR, et al. Influence of glycosylated hemoglobin on the efficacy of ranibizumab for diabetic macular edema : a post hoc analysis of the RISE/RIDE trials. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1573-9.
- [9] Matsuda S, Tam T, Singh RP, et al. Impact of insulin treatment in diabetic macular edema therapy in type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2015 ; 39 : 73-7.
- [10] Bressler SB, Qin H, Beck RW, et al. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol* 2012 ; 130 : 1153-61.
- [11] Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RMS, et al. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 150 : 63-7.
- [12] Vujosevic S, Pilotto E, Bottega E, et al. Retinal fixation impairment in diabetic macular edema. *Retina Phila* 2008 ; 28 : 1443-50.
- [13] Gaucher D, Sebah C, Erginay A, et al. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 289-96.
- [14] Channa R, Sophie R, Khwaja AA, et al. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye* 2014 ; 28 : 269-78.
- [15] Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 2741-8.
- [16] Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, et al. Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2015 ; 133 : 820-5.
- [17] Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 ; 54 : 2353-60.
- [18] Bresnick GH, De Venecia G, Myers FL, et al. Retinal ischemia in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1975 ; 93 : 1300-10.
- [19] Manousaridis K, Talks J. Macular ischaemia : a contraindication for anti-VEGF treatment in retinal vascular disease ? *Br J Ophthalmol* 2012 ; 96 : 179-84.
- [20] Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1783-9.
- [21] Bonnin S, Tadayoni R, Erginay A, et al. Correlation between ganglion cell layer thinning and poor visual function after resolution of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 56 : 978-82.
- [22] Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 2715-9.
- [23] Jackson GR, Scott IU, Quillen DA, et al. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012 ; 96 : 699-703.
- [24] Scarinci F, Jampol LM, Linsenmeier RA, Fawzi AA. Association of diabetic macular nonperfusion with outer retinal disruption on optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol* 2015 ; 133 : 1036-44.
- [25] Wessel MM, Nair N, Aaker GD et al. Peripheral ischaemia as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography is associated with diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 2012 ; 96 : 694-8.
- [26] Bolz M, Lammer J, Deak G, et al. SAVE : a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2014 ; 98 : 1612-7.
- [27] Cunha-Vaz J. Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. Personalized medicine for diabetic retinopathy : the Weisenfeld award. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 5412-9.
- [28] Leicht SF, Kernt M, Neubauer A, et al. Microaneurysm turnover in diabetic retinopathy assessed by automated RetmarkerDR image analysis--potential role as biomarker of response to ranibizumab treatment. *Ophthalmol J Int* 2014 ; 231 : 198-203.
- [29] Boyer DS, Faber D, Patel SS, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011 ; 31 : 915-23.
- [30] Bressler SB, Melia A, Glassman A, et al. Ranibizumab plus prompt or deferred laser for diabetic macular edema in eyes with vitrectomy before anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2015 ; 35 : 2516-28.
- [31] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1193-203.
- [32] Morales MU, Saker S, Mehta RL, et al. Preferred retinal locus profile during prolonged fixation attempts. *Can J Ophthalmol* 2013 ; 48 : 368-74.
- [33] Carpineto P, Ciancaglini M, Di Antonio L, et al. Fundus microperimetry patterns of fixation in type 2 diabetic patients with diffuse macular edema. *Retina* 2007 ; 27 : 21-9.
- [34] Midena E, Vujosevic S. Microperimetry in diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol* 2011 ; 25 : 131-5.
- [35] Dugel P. Communication orale. Congrès de l'American Academy of Ophthalmology, Las Vegas 2015.
- [36] Wykoff C. Open label extension of the RISE/RIDE trials. Congrès de l'American Academy of Ophthalmology, 2014, communication orale.

7 – CLASSIFICATION DE LA MACULOPATHIE DIABÉTIQUE

P. MASSIN

L'essentiel

- La classification de l'OM a pour but d'établir des stades de gravité et donc de pronostic fonctionnel différents.
- Il n'y a pas de consensus international sur les définitions d'OMD focal et diffus et les études cliniques n'ont pas permis de démontrer la valeur pronostique de cette classification qui est globalement abandonnée.
- L'épaississement maculaire ne suffit pas à décrire la sévérité d'un OM et la valeur pronostique de la plupart des anomalies rétinienne décrites en OCT n'ayant pas été validée à ce jour, il n'est pas possible de les intégrer dans une classification.
- La classification moderne de la maculopathie diabétique reprend la classification internationale de l'American Academy of Ophthalmology basée sur la localisation de l'œdème, à laquelle ont été ajoutés des signes dont la valeur pronostique péjorative a été démontrée.

L'OMD, et plus généralement la maculopathie diabétique, n'est qu'un des aspects de la rétinopathie diabétique (RD) et il s'observe aussi bien dans les formes de RD proliférante que non proliférante. La maculopathie diabétique nécessite donc une classification particulière, à côté de celle de la RD, elle-même basée sur la sévérité de l'ischémie rétinienne périphérique et le risque visuel qui en découle.

La classification d'une pathologie a pour but d'établir des stades de gravité et donc de pronostic différents dans l'évolution de cette pathologie, auxquels correspondent des délais de surveillance et des indications thérapeutiques différents. La gravité d'un OMD est liée au risque visuel représenté par cet OM, et les différents stades d'une classification représentent habituellement des stades exposant à un risque croissant de perte visuelle ; on peut également intégrer dans cette classification une forme d'OMD relevant d'un mécanisme pathogénique particulier et nécessitant une thérapeutique particulière (OM tractionnel par exemple). Par ailleurs, pour être reconnues, ces classifications nécessitent théoriquement d'avoir été validées par de larges études prospectives, démontrant la valeur pronostique de chacun des stades qu'elles décrivent.

Classifications historiques

Les classifications d'une pathologie sont largement dépendantes des outils de diagnostic disponibles, c'est pourquoi les premières classifications de l'OMD étaient essentiellement basées sur la description des signes observés à l'examen du fond d'œil [1–5].

L'angiographie en fluorescence (AF) a ensuite permis d'objectiver les occlusions des capillaires rétinien, la rupture de la BHR interne et les diffusions qui en résultent. Des classifications basées sur l'AF et le type de diffusion à l'origine de l'OMD ont été alors exposées. Bresnick a ainsi proposé, en 1983, une classification de la maculopathie diabétique, basée sur l'AF, distinguant la maculopathie

ischémique, les œdèmes maculaires focal et diffus [6]. L'œdème maculaire focal est secondaire à des diffusions localisées à partir de micro-anévrysmes et d'AMIR ; les exsudats sont fréquents, souvent organisés en couronne (exsudats circonflexes) L'OM diffus est caractérisé par une dilatation étendue du lit capillaire maculaire et une diffusion généralisée, se compliquant fréquemment d'OMC. Enfin, la maculopathie ischémique est définie par une occlusion étendue des capillaires maculaires. Cette classification angiographique a été largement utilisée et faisait partie de la classification de la maculopathie diabétique proposée par l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) en 1996 [7]. Toutefois, cette classification angiographique de l'OMD est controversée : il n'y a pas de consensus international sur les définitions d'OMD focal et diffus [8] et les études cliniques n'ont pas permis de démontrer la valeur pronostique de cette classification, globalement abandonnée.

L'ETDRS a apporté sa propre définition de l'œdème maculaire : il s'agit de tout épaississement rétinien, localisé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula, détectable à l'examen biomicroscopique du fond d'œil ou sur des clichés stéréoscopiques du fond d'œil et associé ou non à des exsudats [9]. Sa sévérité dépend de la localisation de l'œdème par rapport au centre de la macula. L'ETDRS Study Group a proposé une classification de l'OMD qui a été validée par la large étude de l'ETDRS (*report n° 1*), évaluant l'efficacité du laser pour l'OMD. C'est encore aujourd'hui la classification de référence.

La grille de l'ETDRS est utilisée pour évaluer la distance de l'œdème par rapport au centre de la macula (fig. 8-59) : il s'agit d'une grille constituée de trois cercles concentriques, ayant des diamètres respectifs de 1000, 3000 et 6000 µm.

L'ETDRS a défini le stade d'« œdème maculaire cliniquement significatif » (OMCS ; *clinically significant macular edema* [CSME]) qui est un stade de gravité pour lequel il faut envisager un traitement, car il expose à un haut risque de perte visuelle. Il correspond à un œdème menaçant ou atteignant le centre de la macula. Sa définition, complexe, regroupe trois situations :

– épaississement rétinien et/ou exsudats lipidiques atteignant le centre de la macula ;

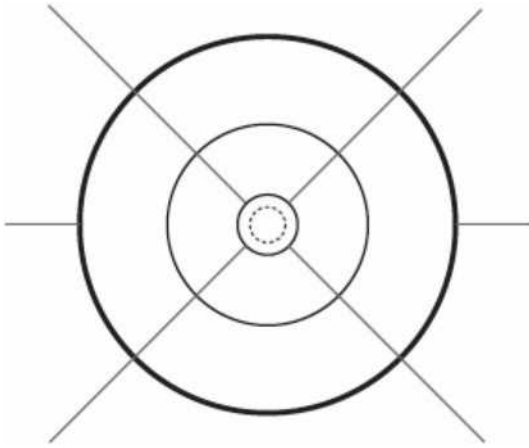


Fig. 8-59 Grille d'évaluation ETDRS de l'œdème maculaire.

Le disque central à limites pleines a un diamètre de 1000 μm . Le disque intermédiaire et le disque périphérique, chacun divisé en quatre quadrants, ont un rayon respectivement de 1500 et 3000 μm .

- épaissement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500 μm du centre de la macula mais ne l'atteignant pas ;
- épaissement rétinien d'un diamètre papillaire ou plus, situé, au moins en partie, à moins d'un diamètre papillaire mais à plus de 500 μm du centre de la macula.

L'inconvénient de cette classification est qu'elle ne tient pas compte du degré d'ischémie maculaire. De plus, elle est trop complexe pour la pratique clinique quotidienne. C'est pourquoi, une classification simplifiée de l'ETDRS a été proposée en 2003, la classification internationale de l'American Academy of Ophthalmology (AAO) [10].

Dans cette classification dérivée de celle de l'ETDRS, le niveau de gravité de l'OMD repose sur la distance entre l'épaississement rétinien et/ou les exsudats secs et le centre de la macula, et le risque visuel qui en découle (tableau 8-9). L'OM est classé en minime, modéré ou sévère, selon sa localisation par rapport au centre de la macula. Plus l'œdème est proche du centre, plus la menace visuelle est grande. Les exsudats secs peuvent être les témoins d'un OM résorbé ou d'un OM encore présent. Il faut noter que cette classification, comme la classification de l'ETDRS, ne prend pas en compte le degré d'ischémie maculaire.

Tableau 8-9 – Classification de l'œdème maculaire selon la classification internationale de la Société américaine d'ophtalmologie (2003).

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

D'après Wilkinson CP, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 1677-82.

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 intrarétiniennes (voir chapitre 8.4). 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 [11].

Kim et al. ont proposé une classification de l'OMD selon son aspect en OCT, distinguant OMC, épaissement rétinien diffus, décollement séreux rétinien, traction vitréomaculaire et décollement de rétine tractionnel [12]. Ces aspects sont toutefois souvent associés et ne décrivent pas forcément des stades de gravité croissante. Avec l'augmentation de la résolution des OCT de nouvelle génération, de nouvelles anomalies intrarétiniennes sont décrites mais la valeur pronostique de ces anomalies n'étant pas encore clairement élucidée, il n'est pas encore possible de les intégrer dans une classification (voir chapitres 8.4 et 8.6).

Tableau 8-10 – Classification moderne de l'OMD.

OMD minime : fig. 8-60 et voir eFig. 8-2 et 8-12	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants du centre de la fovéa	e
OMD modéré : fig. 8-61, eFig. 8-12 et voir fig. 8-25 et 8-36	Épaississement rétinien ou exsudats secs s'approchant du centre de la macula mais n'atteignant pas le centre	e
OMD sévère : fig. 8-62 et 8-63 et voir fig. 8-28 et 8-29	Épaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la macula	
OMD tractionnel : fig. 8-64 et eFig. 8-12 et voir fig. 8-30 et 8-39	Épaississement rétinien maculaire associé à une traction vitréomaculaire* ou à une membrane épimaculaire**	e
Éléments de pronostic péjoratif	Ischémie maculaire : – occlusion étendue des capillaires maculaires, avec au minimum un doublement du diamètre normal de la ZAC (voir fig. 8-22 à 8-24 et 8-34) – placard exsudatif rétrofovéolaire (voir fig. 8-10 et 8-37) – atrophie étendue des photorécepteurs au centre de la macula*** (voir fig. 8-38a, b et 8-41)	

* La traction vitréomaculaire est suspectée à l'examen biomicroscopique devant l'absence de décollement postérieur du vitré et un aspect de hyaloïde postérieure brillante et tendue. 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 1500 μm) 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 épimaculaire. Cet aspect est à différencier de l'adhésion vitréomaculaire : s'il y a bien une hyaloïde postérieure touchant le sommet de l'œdème, elle est rarement épaisse et, surtout, elle descend de part et d'autre de l'œdème.

** Membrane épimaculaire épaisse, entraînant des plis rétinien.

*** Interruption étendue de la ligne de jonction entre les segments internes et externes des photorécepteurs (ligne ellipsoïde).

D'après Massin P, Baillif S, Cruzot C, et al. Œdème maculaire diabétique : diagnostic et bilan préthérapeutique. *J Fr Ophtalmol* 2015 ; 38 : e187-9.

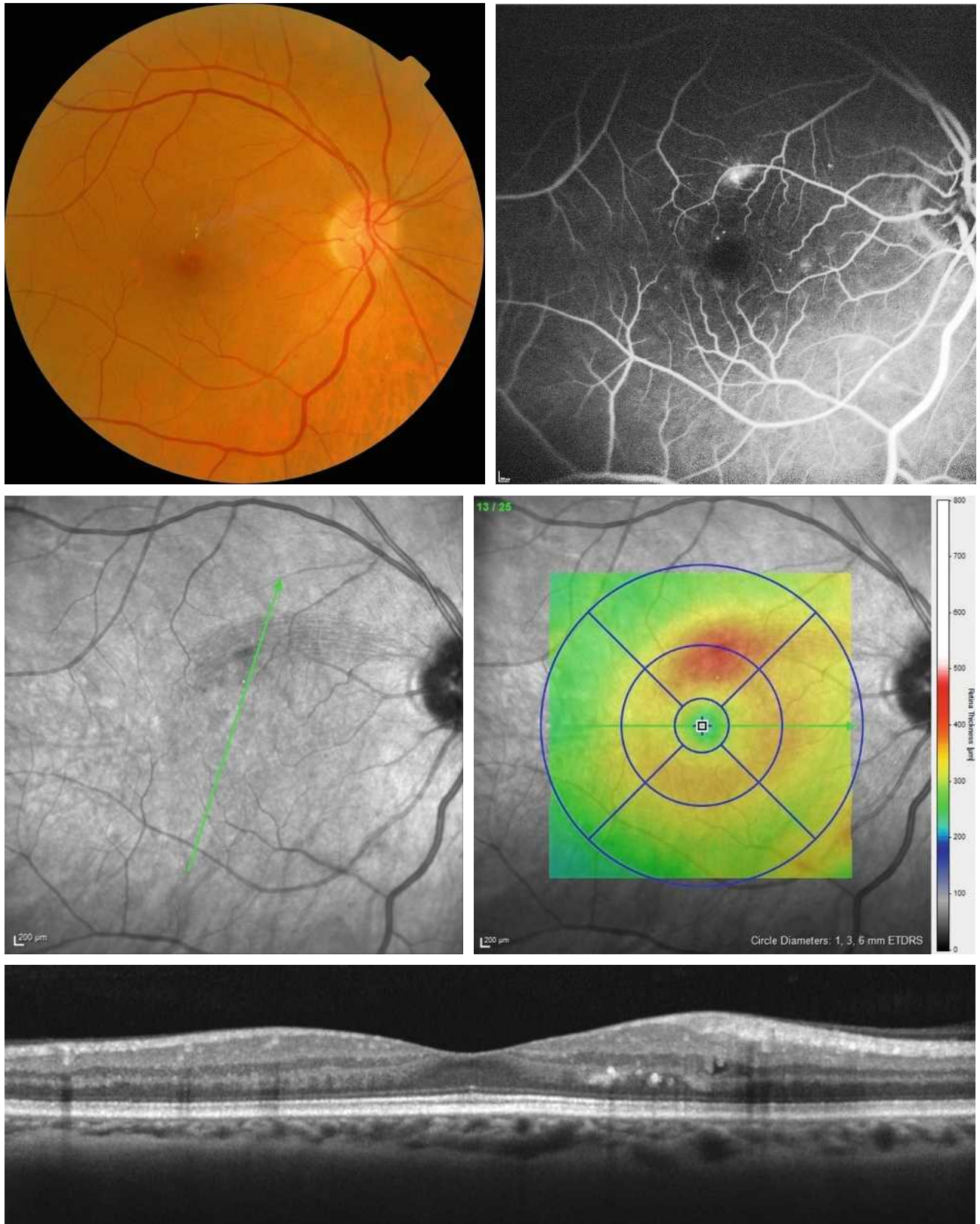


Fig. 8-60 Œdème maculaire minime.

a. Cliché en couleurs : quelques exsudats sus-fovéolaires. b. L'angiographie objective un micro-anévrisme sus-fovéolaire dont les parois laissent diffuser la fluorescéine. c. La flèche verte indique la direction de la coupe OCT. d. La cartographie maculaire objective un épaissement à distance du centre de la macula. e. Sur la coupe OCT passant par l'œdème, on distingue les exsudats hyper-réfléctifs, associés à un épaissement modéré. La menace visuelle est minime, il n'y a pas d'indication à un traitement par laser.

a b
c d
e



Fig. 8-61 Œdème maculaire modéré.

a. Cliché en couleurs : on observe une couronne d'exsudats dont l'extrémité est très proche du centre de la macula. b. La cartographie maculaire de l'œil gauche objective une zone d'épaississement maculaire en regard de la couronne d'exsudats, à proximité du centre de la macula. L'OMD est modéré. c. La coupe OCT passant par la zone œdémateuse objective l'épaississement rétinien extrafovéolaire associé aux exsudats hyper-réflectifs.

a | b
c

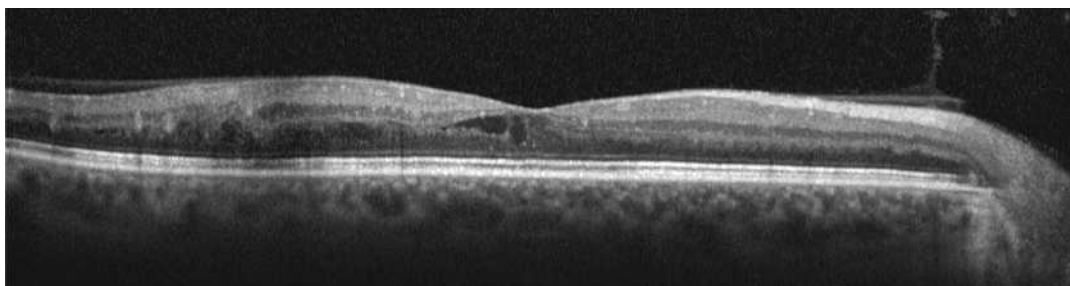
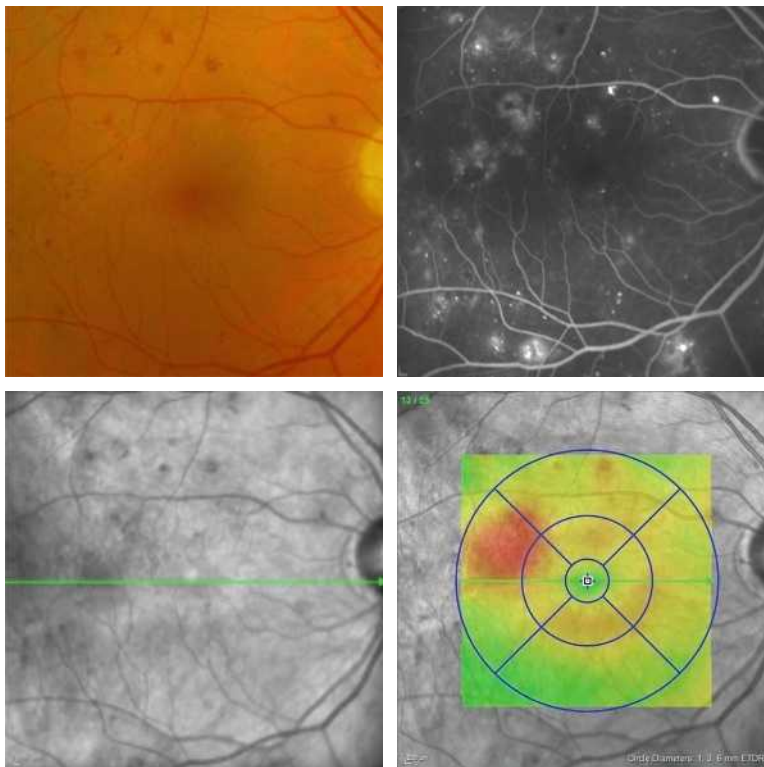


Fig. 8-62 Œdème maculaire modéré à sévère.

a. Cliché en couleurs : micro-anévrysmes et hémorragies rétiniennes assez nombreuses au pôle postérieur. b. Le cliché tardif de l'angiographie objective des diffusions à partir des micro-anévrysmes. c. La flèche verte indique la direction de la coupe OCT en e. d. La cartographie maculaire objective une zone d'épaississement maculaire à distance du centre de la macula. L'œdème semble peu sévère. e. Sur la coupe OCT, on observe une zone d'épaississement rétinien en temporal de la fovéa, mais il existe également quelques microkystes intrarétiniens centraux qui font la sévérité de cet œdème.

a | b
c | d
e

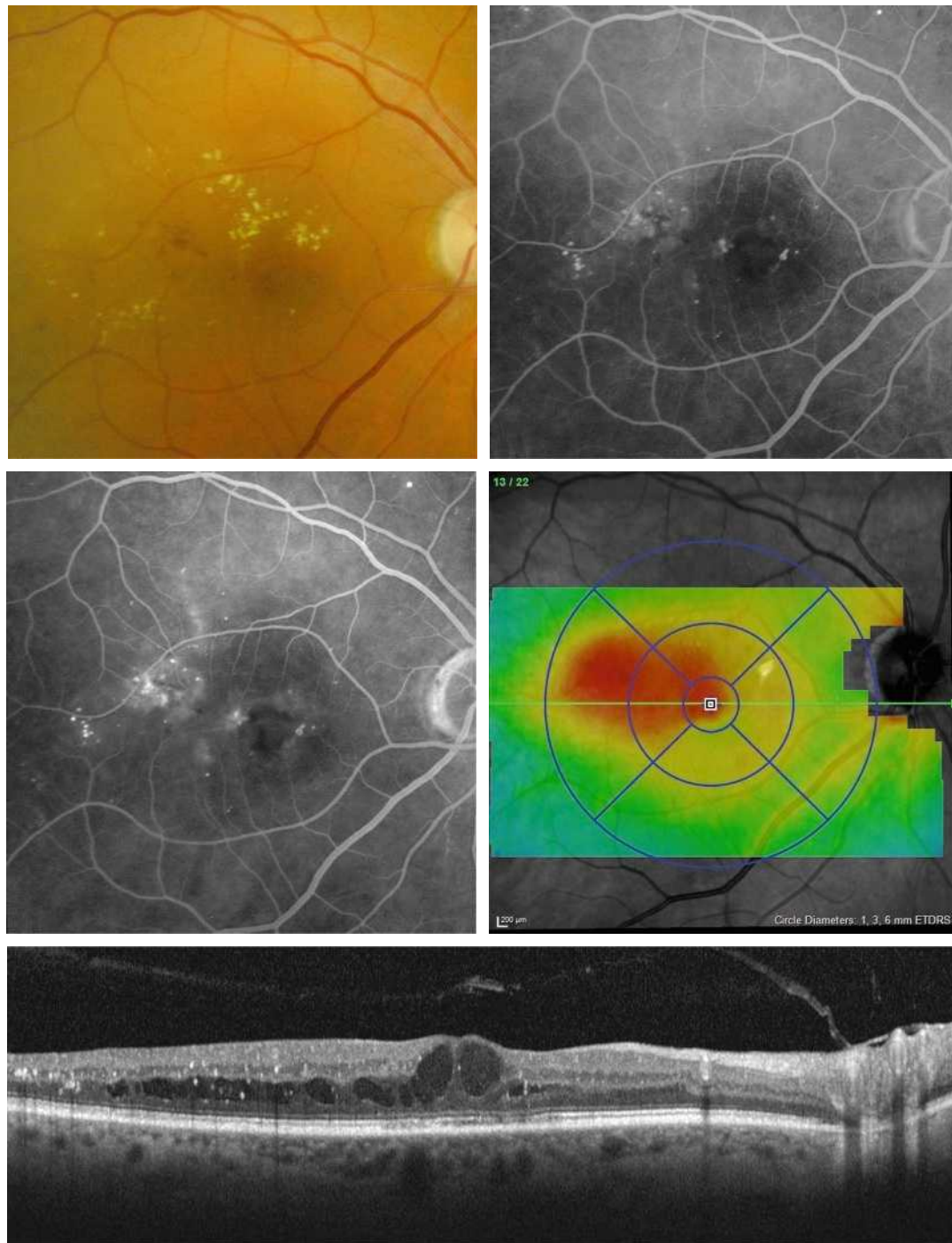


Fig. 8-63 Œdème maculaire sévère.

a. Cliché en couleurs : couronne d'exsudats associée à des micro-anévrismes en temporal de la fovéa. b, c. Sur l'angiographie, on observe des diffusions à partir des micro-anévrismes, dont certains sont localisés sur la maille capillaire périfovéolaire, et le remplissage d'une logette centrale. d. La cartographie maculaire objective un épaissement maculaire prédominant en temporal de la fovéa et atteignant le centre de la macula. e. Sur la coupe OCT horizontale, on observe des kystes intrarétiniens, prédominant dans la couche plexiforme externe, et deux logettes centrales. La hyaloïde postérieure est décollée du pôle postérieur mais encore attachée à la papille.

a	b
c	d
e	

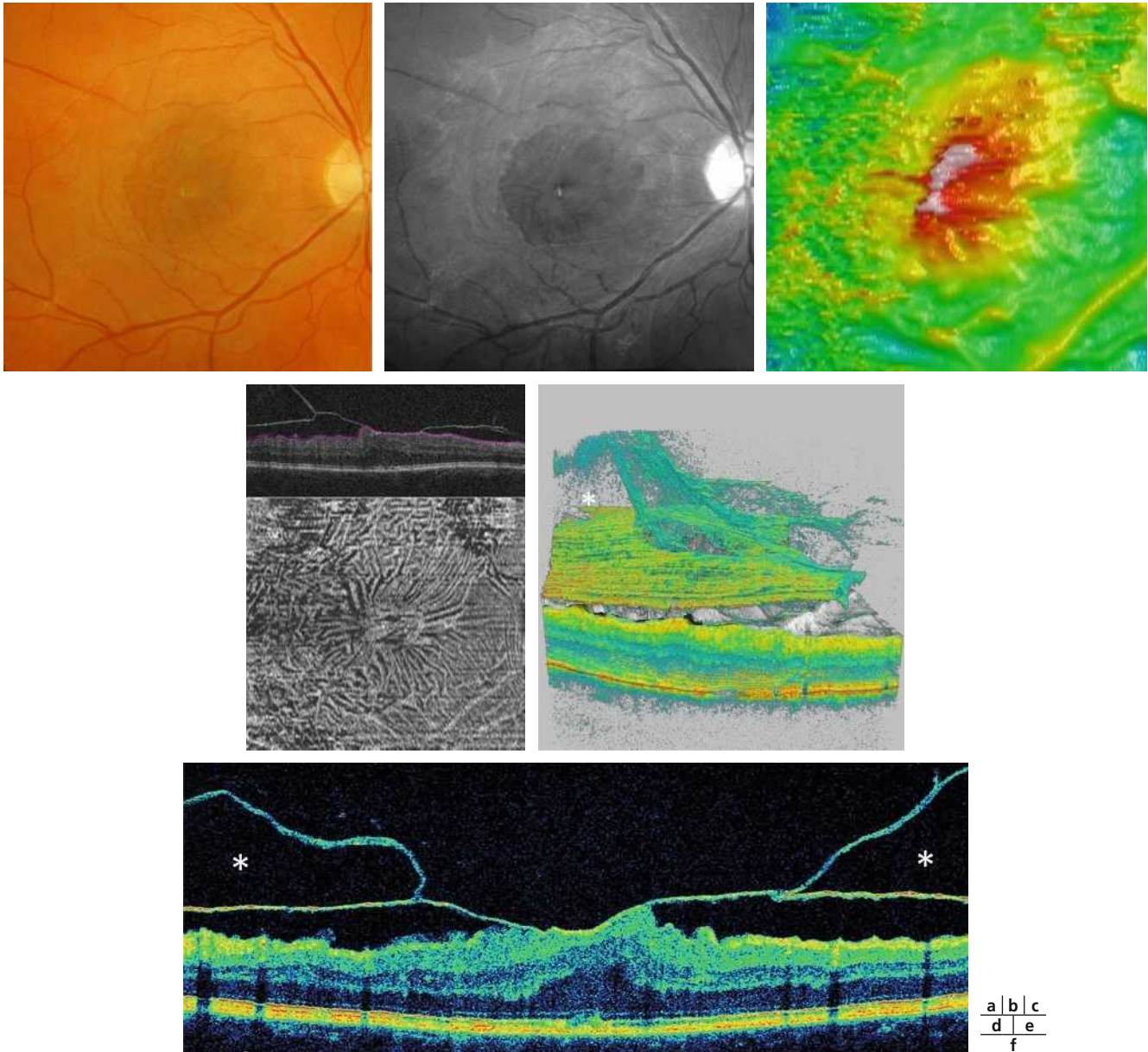


Fig. 8-64 Œdème maculaire tractionnel.

a, b. Clichés en couleurs et en lumière bleue. On observe un aspect brillant du pôle postérieur. c. La cartographie maculaire montre un épaissement modéré, associé à une irrégularité de surface. d. Sur l'OCT « en face », on voit clairement le plissement de la rétine multidirectionnel. e. Le montage en 3 dimensions montre la traction vitréomaculaire avec un dédoublement de la hyaloïde postérieure (astérisque). f. Sur la coupe OCT, la hyaloïde postérieure est épaissie, hyper-réfléctive, tendue, partiellement décollée, et reste attachée au centre de la macula sur laquelle elle exerce une traction. Il existe un vitréoschisis (astérisque) au niveau de la hyaloïde postérieure qui est dédoubleée.

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 décrit dans le chapitre 8.4. Une étude de grande ampleur est nécessaire pour valider cette classification [13].

On peut néanmoins proposer à ce jour, une classification « moderne » de l'OMD, à partir de la classification internationale de l'AAO, en y adjoignant les signes reconnus comme étant associés à un pronostic fonctionnel péjoratif (tableau 8-10). Cette classification a été validée par la Fédération France Macula (FFM), le Club francophone des spécialistes de la rétine (CFSR) et par la Société française d'ophtalmologie [14]. À noter qu'il s'agit d'une classification provisoire, amenée à évoluer dans le futur, lorsque la valeur pronostique des différents signes observés en OCT, mais aussi de l'ensemble des informations apportées par l'imagerie multimodale, sera établie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lee P, McMeel JW, Schepens CL, Fields RA. A new classification of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1966 ; 62 : 207.
- [2] Oakley N, Hill DW, Joplin GF, et al. Diabetic retinopathy, the assessment of severity and progress by comparison with a set of standard fundus photographs. *Diabetologia* 1967 ; 3 : 402.
- [3] Kohner EM. The evolution and natural history of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1978 ; 18 : 1-16.
- [4] Sigelman J. Diabetic macular edema in juvenile- and adult-onset diabetes. *Am J Ophthalmol* 1980 ; 90 : 287-96.
- [5] Klein R, Klein BEK, Magli YL, et al. An alternative method of grading diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986 ; 93 : 1183-7.
- [6] Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983 ; 90 : 1301-17.
- [7] Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, et al. Recommandations de l'ALFEDIAM pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique. *Diabet Metab* 1996 ; 22 : 203-9.
- [8] Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema : what is focal and what is diffuse ? *Am J Ophthalmol* 2008 ; 146 : 649-55, 655.e1-6.
- [9] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1796-806.
- [10] Wilkinson CP, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 1677-82.
- [11] Virgili G, Menchini F, Murro V, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; (7) : CD008081.
- [12] Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 142 : 405-12.
- [13] Bolz M, Lammer J, Deak G, et al. SAVE : a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2014 ; 98 : 1612-7.
- [14] Massin P, Baillif S, Creuzot C, et al. Œdème maculaire diabétique : diagnostic et bilan préthérapeutique. *J Fr Ophtalmol* 2015 ; 38 : e187-9.

8 – FORMES CLINIQUES

ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE ET GROSSESSE

A. LECLÉIRE-COLLET

L'essentiel

- L'apparition d'un OMD pendant la grossesse survient le plus souvent parallèlement à l'aggravation de la rétinopathie diabétique.
- Habituellement, il disparaît spontanément après l'accouchement. Il est de règle de ne pas traiter l'OM pendant la grossesse.
- La présence d'un OM ne doit en aucun cas faire surseoir à la réalisation d'une photocoagulation panrétinienne en cas de rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou plus grave survenant au cours de la grossesse.

L'OM chez les femmes enceintes diabétiques présente des spécificités cliniques et évolutives que nous allons détailler ci-dessous. Cet intertitre ne concerne que les patientes présentant un diabète avant la grossesse (et non celles présentant un diabète uniquement gestationnel qui ne développeront pas de rétinopathie diabétique).

Épidémiologie et facteurs de risque d'œdème maculaire diabétique pendant la grossesse

La grossesse est une période à risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique. Environ un quart des patientes présente une aggravation de leur rétinopathie diabétique pendant la grossesse [1]. Les mécanismes d'aggravation, non complètement élucidés, impliqueraient une augmentation du taux d'*insulin-like growth*

factor 1 (IGF-1), secondaire à l'augmentation des hormones de croissance, et une augmentation du flux sanguin pendant la grossesse [2, 3].

La survenue d'un OMD pendant la grossesse est peu fréquente et généralement concomitante d'une aggravation importante de la rétinopathie diabétique, évoluant vers une forme proliférante. Selon Sinclair et al. [4], dans une étude publiée en 1984, la proportion de femmes diabétiques développant un OM sévère associé à une rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou proliférante durant la grossesse représenterait à peu près 6 % des femmes enceintes diabétiques, 10 % des femmes enceintes diabétiques avec une rétinopathie en début de grossesse et 60 % des femmes enceintes diabétiques avec une rétinopathie diabétique proliférante durant la grossesse. Toutefois, il est possible que ses chiffres soient inférieurs actuellement.

Les facteurs de risque de progression de la rétinopathie diabétique (et donc d'apparition ou d'aggravation d'un OM) sont les suivants : diabète déséquilibré et équilibration rapide de la glycémie en début de grossesse (en général dû à l'absence de programmation de la grossesse), ancienneté du diabète, sévérité de la rétinopathie initiale et hypertension artérielle. Le risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique est maximal en fin de deuxième trimestre.

Aspects cliniques et évolutifs de l'œdème maculaire diabétique au cours de la grossesse

Peu de données sont présentes dans la littérature. Sinclair et al. [4] ont rapporté les cas de sept jeunes femmes avec un diabète de

type 1 ancien, n'ayant pas de rétinopathie diabétique ou seulement une rétinopathie diabétique minimale en début de grossesse qui ont développé un OM sévère associé à une rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou proliférante durant leur grossesse. L'OM était associé à une non-perfusion capillaire maculaire selon les auteurs, et le plus souvent une protéinurie et une hypertension artérielle. L'OM a entraîné une perte moyenne de 6 lignes ETDRS et l'acuité visuelle des yeux atteints était comprise entre 20/30 et 20/400. Bien que la néovascularisation ait été contrôlée par la photocoagulation panrétinienne, l'OM a continué à s'aggraver jusqu'à l'accouchement dans tous les cas et a souvent été aggravé transitoirement par la photocoagulation panrétinienne. Après l'accouchement, l'OM s'est amélioré chez toutes les jeunes femmes et l'acuité visuelle a augmenté en moyenne de 3 lignes ETDRS, bien que cinq yeux aient conservé des acuités visuelles inférieures à 20/60 (sans traitement).

Conduite à tenir

Des recommandations pour le suivi ophtalmologique des femmes enceintes diabétiques ont été établies, en fonction du stade de rétinopathie diabétique en début de grossesse [5].

En cas de rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou plus grave survenant au cours de la grossesse, il faut réaliser immédiatement et rapidement une photocoagulation panrétinienne (sauf éventuellement en toute fin de grossesse), même s'il existe un œdème maculaire.

L'amélioration en post-partum d'un OMD survenu pendant la grossesse est la règle (fig. 8-65 ; eFig. 8-13 et eCas clinique 8.1). Il ne faut donc pas traiter l'OM pendant la grossesse et patienter jusqu'au post-partum. Dans les cas de persistance de l'OM en post-partum, avec une amélioration progressive et une acuité visuelle peu abaissée, on pourra attendre quelques mois supplémentaires avant d'envisager alors un traitement. En cas d'OM per-

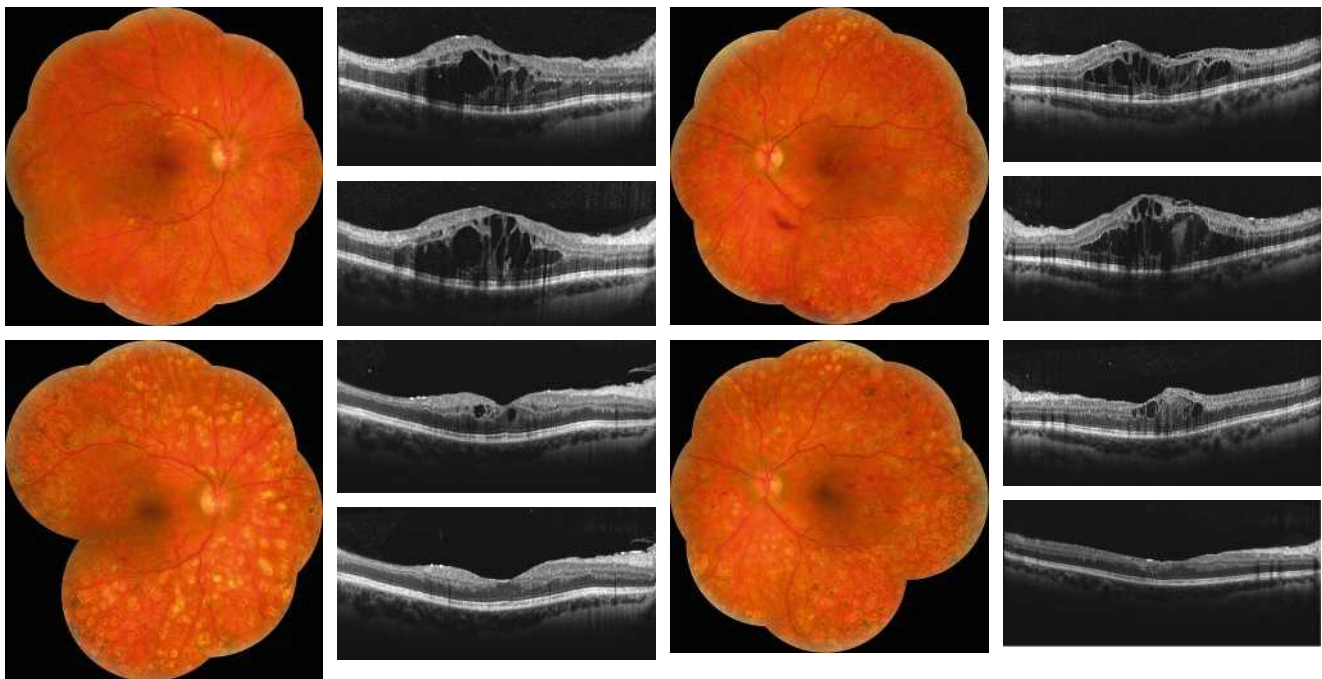


Fig. 8-65 Patiente diabétique de type 1, avec un diabète mal équilibré, enceinte de 3 mois, présentant une rétinopathie diabétique proliférante sévère à droite (a), une rétinopathie diabétique proliférante compliquée à gauche (b) et un œdème maculaire bilatéral à 3 mois (c, d) et 6 mois (e, f) de grossesse.

La photocoagulation rétinienne est poursuivie en urgence (g, h). Diminution progressive de l'OM en post-partum : à 3 mois post-partum (i, j) ; à 6 mois post-partum (k, l).

a	c	b	d
e		f	
g	i	h	j
	k		l

sistant en post-partum sans tendance à l'amélioration, la prise en charge sera habituelle (injections d'anti-VEGF, etc.). L'allaitement sera alors plutôt déconseillé [6].

Rappelons que les anti-VEGF sont contre-indiqués pendant la grossesse, le VEGF ayant un rôle déterminant dans le développement vasculaire et neuronal du fœtus. Les corticoïdes utilisés en injections intravitréennes n'ont pas été testés chez la femme enceinte et même si le passage systémique est en théorie faible, leur utilisation est à déconseiller [6].

Dans les cas graves d'OM tractionnel ou de décollement tractionnel maculaire, dus à des proliférations fibrovasculaires atteignant le pôle postérieur, une intervention chirurgicale peut être proposée pendant la grossesse, à discuter au cas par cas (début ou fin de grossesse, état de l'œil adelphe, etc.).

Conclusion

L'apparition d'un OMD pendant la grossesse survient le plus souvent parallèlement à l'aggravation de la rétinopathie diabétique (évolution vers les formes non proliférantes sévères et proliférantes).

L'OM s'améliore habituellement après l'accouchement, disparaissant le plus souvent. Il est ainsi recommandé de ne pas traiter l'OM pendant la grossesse, d'autant que les principales thérapeutiques sont contre-indiquées (injections intravitréennes d'anti-VEGF et, dans une moindre mesure, de corticoïdes). La présence d'un OM ne doit en aucun cas surseoir à la réalisation d'une panpho-coagulation en cas de rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou plus grave survenant au cours de la grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995 ; 18 : 631-7.
- [2] Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS, et al. Pregnancy-induced increase in circulating IGF-I is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Growth Horm IGF Res* 2011 ; 21 : 25-30.
- [3] Loukovaara S, Harju M, Kaaja R, et al. Retinal capillary blood flow in diabetic and nondiabetic women during pregnancy and postpartum period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ; 44 : 1486-91.
- [4] Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, et al. Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. *Am J Ophthalmol* 1984 ; 97 : 154-67.
- [5] Massin P, Ben Mehidi A, Paques M, et al. Management of diabetic complications during pregnancy using diabetic retinopathy as an example. *Diabetes Metab* 2001 ; 27 : S48-52.
- [6] Dupas B, Massin P, Averous K. Rétine. *Médecine Sciences Publications* ; 2012, 277 p.

ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE ET CHIRURGIE DE LA CATARACTE

A. GIOCANTI-AURÉGAN

L'essentiel

- La chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques apporte un bénéfice fonctionnel significatif à condition que la rétinopathie diabétique (RD) et l'OMD soient évalués et contrôlés avant chirurgie.
- En cas d'OMD préopératoire, le traitement de l'OMD avant chirurgie de la cataracte sera privilégié et la chirurgie pratiquée après disparition de l'œdème maculaire.
- L'équilibre glycémique et tensionnel doit idéalement être obtenu avant phacoémulsification (PKE).
- Chez les patients diabétiques, un traitement peropératoire peut être proposé en association à la chirurgie de la cataracte si le patient présente un OMD préopératoire traité ou en cours de traitement.
- L'association de collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à la dexaméthasone en postopératoire semble diminuer l'apparition d'un OMD.
- Chez les patients diabétiques n'ayant pas d'OMD préopératoire, une IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes « préventive » n'est pas recommandée systématiquement ; des études sont nécessaires afin d'apporter la preuve de l'intérêt de cette démarche.

Le patient diabétique développe une cataracte environ 20 ans plus tôt qu'un patient non diabétique. Les facteurs de risque d'opacification cristallinienne précoce en cas de diabète sont : la sévérité de la RD, le traitement par insulinothérapie, l'âge ainsi que l'existence d'une protéinurie [1]. L'OM peut survenir au décours d'une chirurgie de la cataracte chez un patient diabétique.

Mécanismes physiopathologiques

La physiopathogénie de l'OM postopératoire apparaît multifactorielle. Les facteurs étiologiques suspectés incluent l'inflammation, les mécanismes de traction vitréenne et l'hypotonie [2, 3]. Parmi ceux-ci, le mécanisme principal semble être une inflammation du segment antérieur induite par la chirurgie résultant en une libération de médiateurs inflammatoires endogènes. Ces médiateurs tels

que prostaglandines, cytokines et autres facteurs diffusent à travers le vitré vers la rétine, augmentent la perméabilité vasculaire et altèrent les capillaires périfovéolaires, résultant en une accumulation de fluide intrarétinien.

Présentation clinique, diagnostic différentiel (œdème cystoïde postopératoire)

La baisse d'acuité visuelle est le principal symptôme de l'œdème maculaire cystoïde (OMC) postopératoire. Elle débute généralement entre 4 et 12 semaines après chirurgie, atteignant un pic d'incidence autour de 4 à 6 semaines postopératoires. Les patients peuvent également souffrir de métamorphopsies, scotome central et réduction de la sensibilité aux contrastes. L'examen de la réfraction peut montrer une hypermétropisation. L'OCT retrouve la perte de la dépression fovéolaire ainsi qu'un épaissement maculaire, associé à la présence de kystes intrarétiniens. Certains éléments cliniques résumés dans le tableau 8-11 permettent de différencier chez un patient diabétique, un OM du pseudophaque (ou syndrome d'Irvine-Gass) d'un OMD présent en postopératoire (fig. 8-66 et 8-67). Ces deux formes d'œdème sont néanmoins souvent associées chez le patient diabétique, d'autant que le syndrome d'Irvine-Gass survient plus fréquemment en cas d'œdème diabétique préopératoire (fig. 8-68).

Diabète et chirurgie de la cataracte

La progression de l'OMD après extraction du cristallin peut limiter les bénéfices visuels postopératoires de la chirurgie de la cataracte [4]. Les études cliniques, et notamment l'ETDRS, retrouvent 10 à 12 % d'OMD postopératoires en cas d'antécédent d'OMD, même si l'OCT préopératoire ne montre pas

d'épaississement maculaire [5]. Les yeux ayant un antécédent d'OMD préopératoire, n'ayant jamais nécessité de traitement, ont une fréquence d'OMD postopératoires de 4 %. Ce taux passe à 20 % si les yeux ont un antécédent de traitement préopératoire de l'OMD.

■ PRONOSTIC VISUEL DES PATIENTS DIABÉTIQUES OPÉRÉS DE CATARACTE

Le résultat visuel après PKE chez le patient diabétique est meilleur comparativement aux études plus anciennes et l'incidence des complications reportées est faible [6-8]. Ces bons résultats pourraient être expliqués par une meilleure gestion de la RD préopératoire, l'amélioration des techniques chirurgicales (permettant une réduction de la durée opératoire et des complications associées) et une meilleure gestion des facteurs systémiques tels que la glycémie ou l'hypertension artérielle. L'acuité visuelle est toutefois significativement inférieure chez les patients diabétiques versus non diabétiques à 6 semaines postopératoires sans différence significative d'épaisseur rétinienne centrale (ERC). Une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/40 est obtenue pour 62 % [9] à 89 % [6] des yeux opérés.

■ PROGRESSION DE L'ŒDÈME MACULAIRE APRÈS CHIRURGIE DE LA CATARACTE

La progression de l'OMD après extraction du cristallin peut limiter les bénéfices visuels postopératoires de la chirurgie de la cataracte. Le taux d'OM suivant la chirurgie de la cataracte varie entre 4 et 70 % en fonction de la méthode utilisée pour mettre en évidence l'œdème (angiographie, biomicroscopie ou OCT), de la technique chirurgicale et de l'existence de comorbidités telles que la présence d'une uvéite. Kwon et al. [10] ont étudié 104 patients diabétiques opérés de cataracte et retrouvaient une prévalence de l'OMD de 18 %. Parmi les cas d'OMD, 63 % survenaient au cours du 1^{er} mois postopératoire et 68 % étaient spontanément résolutifs au cours des 6 mois postopératoires. Un antécédent de photo-coagulation focale préopératoire était retrouvé comme un facteur protecteur d'œdème mais uniquement au cours des 2 mois suivant la chirurgie.

Dowler et al. [8] ont étudié 32 patients diabétiques opérés de cataracte et retrouvaient un OMCS au moment de la chirurgie

Tableau 8-11 – Éléments cliniques d'orientation vers un OM du pseudophaque (syndrome d'Irvine-Gass) ou vers un OMD en cas d'OM après PKE.

	OM du pseudophaque	OMD
Fréquence	0,2 à 2 % des PKE non compliquées	4 à 20 % en fonction des facteurs de risque
Antécédent	Absence d'OM en préopératoire	Mauvais équilibre glycémique (discuté) Présence OM préopératoire
Bilatéralité OM	Non	Fréquente
Présence d'exsudats au fond d'œil	Non	Oui
Stade de RD	Absence de RD ou RDNP minime	RD > RDNP minime
Angiographie	OM diffus pétaloïde, pas de micro-anévrisme, hyperfluorescence papillaire (fig. 8-66)	Composante focale de l'OMD, micro-anévrismes au pôle postérieur, pas d'hyperfluorescence papillaire (fig. 8-67)
Test thérapeutique	Réponse possible au traitement AINS local et acétazolamide oral	Pas de réponse au traitement AINS local et acétazolamide oral
Évolution	Résolution spontanée dans les 3 à 12 mois dans 80 % des cas	Résolution spontanée possible dans les 6 mois en absence d'antécédent d'OM

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens ; OM : œdème maculaire ; OMD : œdème maculaire du diabétique ; PKE : phacoémulsification ; RD : rétinopathie diabétique ; RDNP : rétinopathie non proliférante.



Fig. 8-66 Œdème maculaire cystoïde survenant 3 semaines après phacoémulsification.

a. Rétinographie en couleurs de l'œil droit d'un patient sans rétinopathie diabétique, présentant par ailleurs des migrations pigmentaires au pôle postérieur. Pas d'exsudat visible. b. Temps artérioveineux de l'angiographie à la fluorescéine laissant apparaître l'effet masque en rapport avec les migrations pigmentaires. Pas de micro-anévrisme visible. c. Temps tardif : diffusion de fluorescéine avec aspect pétaloïde au pôle postérieur en rapport avec le remplissage des logettes d'œdème maculaire cystoïde. d. OCT : œdème maculaire cystoïde. e. Cartographie maculaire : œdème maculaire central avec épaisseur rétinienne centrale à 418 µm.

a | b | c
d | e

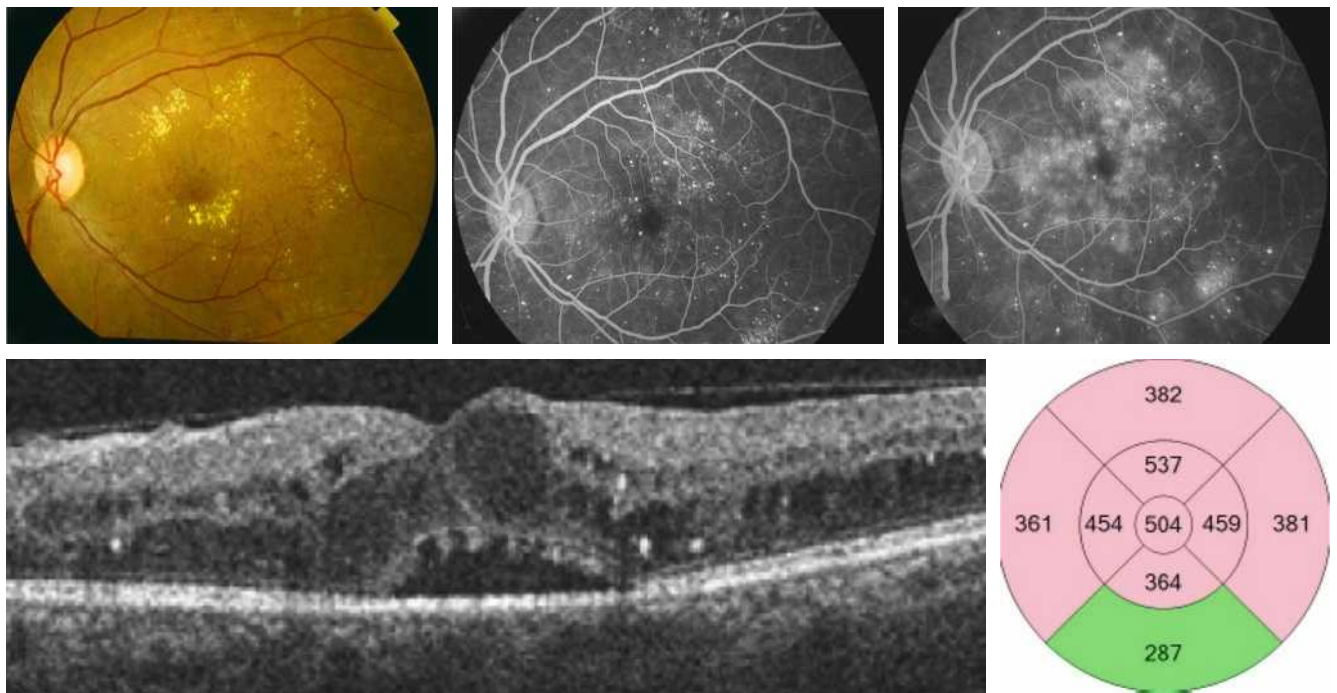


Fig. 8-67 Œdème maculaire diabétique postopératoire diagnostiqué lors du contrôle 4 semaines après phacoémulsification.

a. Rétinographie en couleurs de l'œil gauche objectivant une couronne d'exsudats au pôle postérieur associée à des hémorragies. La rétinopathie diabétique est non proliférante modérée. b. Temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine laissant apparaître de nombreux micro-anévrismes au pôle postérieur. c. Temps tardif : diffusion de fluorescéine à partir des micro-anévrismes pérимaculaires. Pas d'hyperfluorescence papillaire tardive. d. OCT maculaire : OM cystoïde associé à la présence d'un décollement séreux rétinien. Présence de nombreux points hyper-réfléctifs. e. Cartographie maculaire : OM central avec épaisseur rétinienne centrale à 504 µm.

a | b | c
d | e

comme un facteur péjoratif, avec une tendance à perdurer au cours de la première année postopératoire sans résolution spontanée. La présence d'un OM avant chirurgie de la cataracte est un facteur de risque important d'OM persistant en postopératoire [8].

Le stade de la RD semble également être un facteur de risque de développement d'OMD postopératoire. En effet, Kim et al. [11] ne retrouvent pas de variation de l'ERC en postopératoire chez des patients atteints de RD non proliférante minime ou en cas

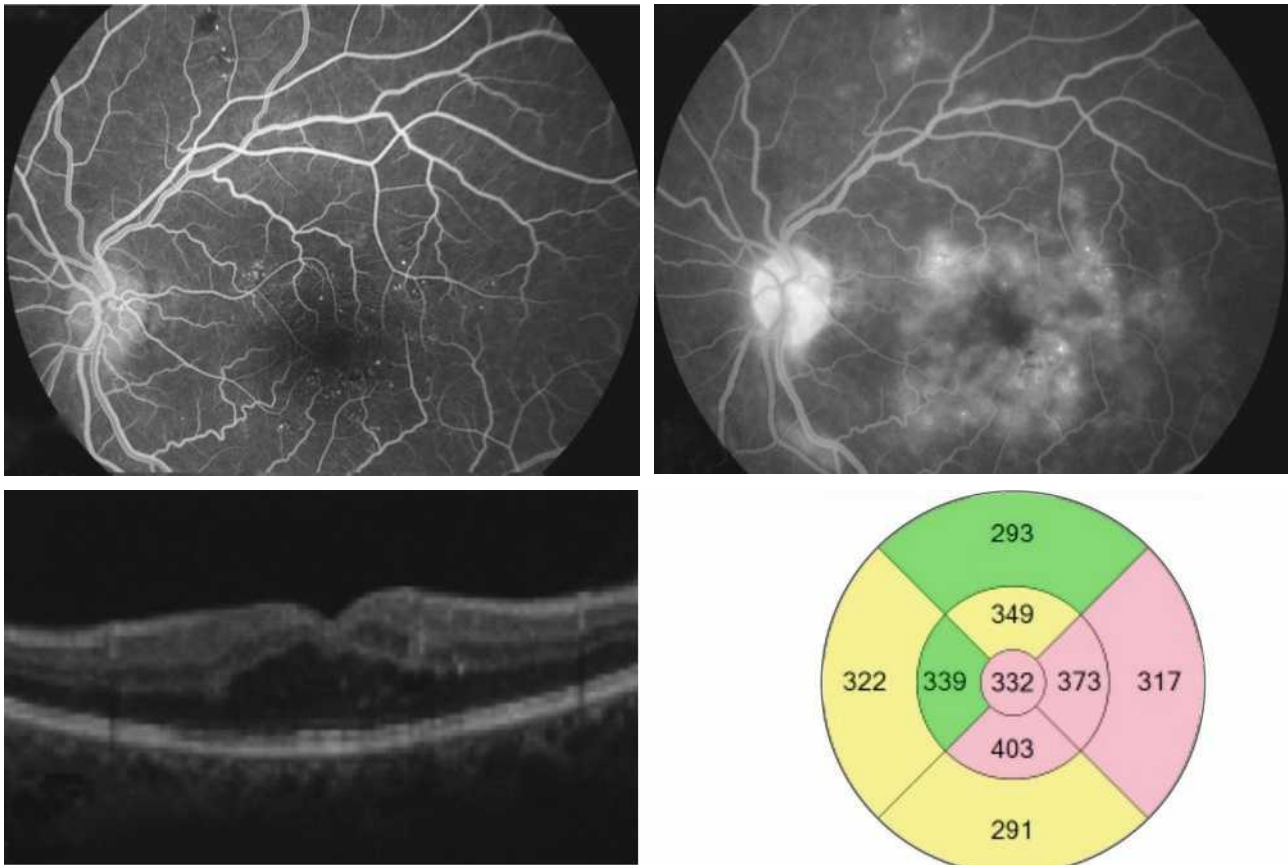


Fig. 8-68 Œdème maculaire cystoïde postopératoire chez un patient diabétique.

Dans ce cas, les deux phénomènes sont probablement intriqués (OM du pseudophaque et OMD). a. Temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine. Présence de micro-anévrysmes au pôle postérieur. b. Temps tardif de l'angiographie. OM mixte comportant une composante diffuse centrale avec fuite de fluorescéine d'aspect pétaloïde, ainsi qu'une composante focale, avec diffusion à partir des micro-anévrysmes. Hyperfluorescence papillaire tardive. c. OCT : œdème maculaire cystoïde. d. Cartographie maculaire : OM central avec épaisseur rétinienne centrale à 332 μm .

a | b
c | d

d'absence de RD, alors que l'ERC augmente en cas de RD non proliférante modérée à sévère.

■ PRÉCAUTIONS PRÉOPÉRATOIRES CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE

Les facteurs de risque d'une faible récupération visuelle après chirurgie de la cataracte seraient la durée du diabète, le stade de la RD en préopératoire et la présence d'un OM préopératoire [12]. L'identification et la prise en charge des facteurs de risque avant PKE, tels qu'une RD active et/ou un déséquilibre glycémique, sont indispensables chez les patients diabétiques. Il semble également désormais préférable de tout mettre en œuvre pour traiter l'OMD avant la chirurgie de la cataracte.

■ PRISE EN CHARGE PEROPÉRATOIRE

Le principal facteur de risque d'OMCS semble être l'existence d'un antécédent d'OM. Il serait donc intéressant dans ce cas précis de discuter un éventuel traitement préventif de la récurrence de l'OM postopératoire en combinant la chirurgie à un agent pharmacologique intravitréen traitant l'œdème (anti-

VEGF, corticoïdes). Compte tenu du taux de développement et de progression de l'OMD après chirurgie de la cataracte, de multiples études cliniques ont été réalisées afin d'évaluer l'effet de traitements (tableau 8-12) combinés à la chirurgie de la cataracte [13–16].

■ PRISE EN CHARGE POSTOPÉRATOIRE

L'inflammation, par le biais des prostaglandines qui augmentent la perméabilité des capillaires péri-maculaires, joue sans doute un rôle majeur dans le développement de l'OM. Les traitements par AINS par le blocage de la production de prostaglandines semblent intéressants en instillation avant et après PKE. L'utilisation d'AINS [17] en association à un traitement par dexaméthasone, versus dexaméthasone seule, semble réduire également le développement d'un OM après PKE. Les prostaglandines synthétiques utilisées dans le traitement du glaucome augmentent la perméabilité capillaire rétinienne par effet pro-inflammatoire, en particulier chez les patients à haut risque d'OMC [18]. Une fenêtre thérapeutique peut être décidée à l'appréciation du chirurgien en fonction du risque d'OM postopératoire chez le patient diabétique.

Tableau 8-12 – Principales études évaluant l'intérêt d'un traitement combiné avec la chirurgie de la cataracte (PKE) chez le patient diabétique sur l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne centrale postopératoire.

Traitement	Schéma de l'étude	Résultats de l'étude	Références
Bévacizumab (IVB)	Étude prospective portant sur 42 yeux de patients diabétiques avec OMD Randomisation : PKE seule versus PKE + IVB	AV significativement meilleure et ERC significativement plus fine à 1 et 3 mois après PKE + IVB versus contrôle	[13]
Ranibizumab (IVR)	Étude prospective portant sur 80 patients avec RD stable et sans OMCS préopératoire Randomisation PKE seule versus PKE + IVR	ERC plus fine à 1 semaine et 1 mois, taux d'OMD postopératoire plus faible et gain d'AV significativement meilleur à 6 mois après PKE + IVR versus contrôle	[14]
Triamcinolone (STT)	Étude prospective, contrôlée portant sur 46 yeux de 23 patients Un œil traité par PKE seule versus œil controlatéral traité par PKE + STT	Taux plus faible d'OMD postopératoire, meilleure AV, ERC plus fine à 1 mois postopératoire dans le groupe PKE + STT versus contrôle	[15]
Implant de dexaméthasone (DEX)	Sous analyse de l'étude MEAD (étude prospective étudiant l'effet de DEX dans le traitement de l'OMD) Comparaison des patients traités par DEX versus contrôle dans la population ayant été opérée de cataracte durant l'étude	Majoration de l'OM dans le groupe contrôle Gain d'AV et diminution significative de l'ERC dans le groupe DEX (quel que soit le dosage) versus groupe contrôle	[16]

AV : acuité visuelle ; DEX : dexaméthasone ; ERC : épaisseur rétinienne centrale ; IVB : injection intravitréenne de bévacizumab ; IVR : injection intravitréenne de ranibizumab ; OMD : œdème maculaire diabétique ; OMCS : œdème maculaire cliniquement significatif ; PKE : phacoémulsification ; RD : rétinopathie diabétique ; STT : injection sous-ténonienne de triamcinolone.

■ CHIRURGIE DE LA CATARACTE EN L'ABSENCE D'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE PRÉOPÉRAIRE

Chez 293 patients diabétiques sans OMD central au moment de la chirurgie, Baker et al. ont rapporté un taux de 20 % d'OMD postopératoires, 16 semaines après chirurgie s'il existait un antécédent d'OMD préopératoire contre 4 % dans le cas contraire ($p < 0,001$) [5]. Une étude menée par Kim et al. en 2008 [4] portant sur des patients diabétiques ($n = 50$), ou aux antécédents d'uvéite ($n = 30$) ou sains ($n = 50$) sans OM préopératoire, retrouvait un taux global de 14 % d'OM, 1 mois après chirurgie de la cataracte non compliquée. Par ailleurs, le risque de développer un OMD postopératoire est supérieur en cas de RD présente en préopératoire comparativement aux patients sans RD. Ce risque est également supérieur en cas d'hypertension artérielle, de néphropathie diabétique et d'hyperlipidémie. Par ailleurs, la plupart de ces études suggèrent une évolution bénigne possible des OMD apparaissant après chirurgie de la cataracte. Un traitement à court terme en postopératoire ne semble donc pas nécessaire et peut être retardé après une absence de résolution spontanée 6 mois après chirurgie de la cataracte [12].

Particularités de la prise en charge chirurgicale d'un patient diabétique

La PKE peut s'avérer plus périlleuse chez un patient diabétique, du fait d'une mauvaise dilatation pupillaire présente dans 25 % des cas. Une plus forte incidence de complications postopératoires est reportée telles que les uvéites antérieures fibrineuses, l'opacification capsulaire postérieure, la néovascularisation du segment antérieur, une accélération de la progression de la RD et un OM. Avant de programmer une PKE, il est souhaitable de stabiliser la RD par photocoagulation panrétinienne (PPR) quand cela est indiqué. Le

rapport n° 25 de l'ETDRS [19] montre que les yeux ayant bénéficié d'une PPR préopératoire ont de meilleurs résultats comparative-ment aux yeux dont la PPR est différée. L'effet de la chirurgie sur la progression de la RD est un sujet très controversé. En effet, le taux de progression de la RD après chirurgie de la cataracte dépend d'un grand nombre de variables telles que le stade de RD préopératoire, la durée d'évolution du diabète, l'équilibre glycémique et la technique chirurgicale. Les résultats des études sont contradictoires : certaines études concluent à une absence de progression de la RD [20] et sont contredites par d'autres qui retrouvent des taux de progression allant jusqu'à de 28,2 %, versus 13,8 % en absence de chirurgie (*odds ratio* [OR] : 2,65) à 1 an [21]. Les facteurs de progression de la RD après PKE sont la présence d'un OM préopératoire, une dysfonction rénale, l'existence d'une RD initiale préopératoire et une expérience limitée de l'opérateur [7]. Par ailleurs, les patients dont la RD progresse au cours du suivi, sont plus sujets à développer un OMD. Dans tous les cas, une évaluation de la RD et son traitement par PPR préopératoire si nécessaire, et si la phacosclérose le permet, sont recommandés. En postopératoire, une période de suivi rapproché de la RD pendant 6 mois est raisonnable. Dans tous les cas, le pronostic fonctionnel de la chirurgie de la cataracte semble en rapport avec l'existence d'un OMD dont l'apparition semble liée à la progression de la RD.

Les particularités de la gestion du patient diabétique en cas de chirurgie de la cataracte sont résumées dans la figure 8-69 et dans le eCas clinique 8.2.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of cataract surgery in the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 119 : 295-300.
- [2] Reese AB, Jones IS, Cooper WC. Macular changes secondary to vitreous traction. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1966 ; 64 : 123-34.
- [3] Wolter JR. The histopathology of cystoid macular edema. *Albrecht Von Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1981 ; 216 : 85-101.
- [4] Kim SJ, Belair ML, Bressler NM, et al. A method of reporting macular edema after cataract surgery using optical coherence tomography. *Retina* 2008 ; 28 : 870-6.
- [5] Baker CW, Almkhater T, Bressler NM, et al. (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Authors/Writing Committee.) Macular edema after cataract surgery in eyes without preoperative central-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2013 ; 131 : 870-9.
- [6] Henriçsson M, Heijl A, Janzon L. Diabetic retinopathy before and after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80 : 789-93.

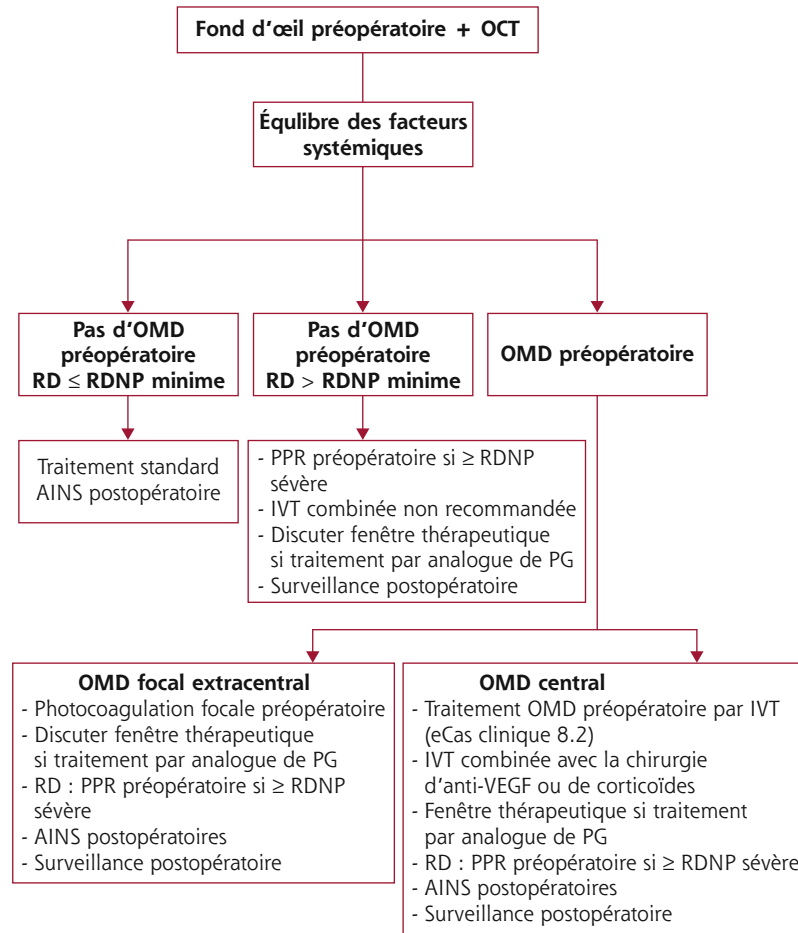


Fig. 8-69 Gestion de la chirurgie de la cataracte chez un patient diabétique.

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; IVT : injection intravitréenne ; OCT : *optical coherence tomography* ; OMD : œdème maculaire diabétique ; PG : prostaglandines ; PPR : photocoagulation panrétinienne ; RD : rétinopathie diabétique ; RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante ; VEGF : *vascular endothelial growth factor*.

[7] Mitra RA, Borrillo JL, Dev S, et al. Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 912-7.

[8] Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, et al. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 663-8.

[9] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1796-806.

[10] Kwon SI, Hwang DJ, Seo JY, et al. Evaluation of changes of macular thickness in diabetic retinopathy after cataract surgery. *Korean J Ophthalmol* 2011 ; 25 : 238-42.

[11] Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 881-9.

[12] Haddad NMN, Sun JK, Abujaber S, et al. Cataract surgery and its complications in diabetic patients. *Semin Ophthalmol* 2014 ; 29 : 329-37.

[13] Takamura Y, Kubo E, Akagi Y. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 1151-7.

[14] Chae JB, Joe SG, Yang SJ, et al. Effect of combined cataract surgery and ranibizumab injection in postoperative macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2014 ; 34 : 149-56.

[15] Kim Sy, Yang J, Lee YC, et al. Effect of a single intraoperative sub-Tenon injection of triamcinolone acetonide on the progression of diabetic retinopathy and visual outcomes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008 ; 34 : 823-6.

[16] Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1904-14.

[17] Elsayy MF, Badawi N, Khairy HA. Prophylactic postoperative ketorolac improves outcomes in diabetic patients assigned for cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2013 ; 7 : 1245-9.

[18] Aptel F, Denis P. Retina and glaucoma : therapeutic considerations. *J Fr Ophtalmol* 2008 ; 31 : 2S61-4.

[19] Chew EY, Benson WE, Remaley NA, et al. Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy : early treatment diabetic retinopathy study report number 25. *Arch Ophthalmol* 1999 ; 117 : 1600-6.

[20] Squirrel D, Bhola R, Bush J, et al. A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2002 ; 86 : 565-71.

[21] Hong T, Mitchell P, De Loryn T, et al. Development and progression of diabetic retinopathy 12 months after phacoemulsification cataract surgery. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 1510-4.

PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE ET ŒDÈME MACULAIRE

F. FAJNKUCHEN

L'essentiel

- ▶ En l'absence d'OM préexistant, la PPR induit habituellement un épaissement rétinien modéré, avec peu de retentissement, et le plus souvent transitoire.
- ▶ En l'absence d'OM préexistant, un trouble visuel qui s'installe en cours de PPR régresse spontanément en 3 à 4 mois dans plus de 80 % des cas.
- ▶ En cas d'OM associé, le risque de majoration de l'OM après PPR incite à différer sa réalisation de quelques semaines lorsqu'elle n'est pas urgente (RD préproliférante ou proliférante minime) afin de contrôler l'OM au préalable.
- ▶ En cas d'indication urgente de PPR, l'injection intravitréenne conjointe d'agents pharmacologiques est indiquée en présence d'un OM associé.

La photocoagulation panrétinienne (PPR) est le traitement de référence des patients présentant une RD proliférante comme l'ont montré les travaux de la Diabetic Retinopathy Study [1] et de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [2, 3]. La PPR peut induire l'apparition (ou la majoration) d'un OM et/ou d'un décollement séreux rétinien. Dans la publication initiale de l'ETDRS, réalisée avant l'ère de l'OCT, 18 % des patients traités par PPR ont présenté un OM, diagnostiqué sur des clichés du fond d'œil, 4 mois après la réalisation du traitement [2]. Cet effet secondaire bien connu fait, cependant, l'objet d'une littérature peu abondante [4]. Nous allons aborder deux situations cliniques différentes : la réalisation d'une PPR chez un patient sans œdème et la réalisation d'une PPR chez un patient présentant conjointement un OM. Enfin, nous discuterons de la place des traitements pharmacologiques (IVT d'anti-VEGF et corticoïdes) dans cette indication.

Photocoagulation panrétinienne chez un patient ne présentant pas d'œdème

■ FRÉQUENCE DE L'ŒDÈME MACULAIRE POST-PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE ET RETENTISSEMENT VISUEL

La présence d'un épaissement rétinien dans les suites d'une PPR est un effet secondaire habituel. Différents mécanismes physiopathologiques ont été évoqués où pourrait notamment intervenir une augmentation des concentrations vitréennes d'un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires, et notamment l'IL-6, libérés par la rétine, à la suite des impacts de laser [5].

Cependant, l'augmentation de l'épaisseur rétinienne ne s'associe pas nécessairement à des troubles visuels. Shimura et al. ont ainsi observé chez une série de patients ayant une ERC moyenne avant traitement inférieure à 200 μm , une élévation moyenne de

l'ERC à plus de 200 μm après traitement. Cette augmentation est le plus souvent modérée et transitoire et cet épaissement rétinien n'a perturbé la fonction visuelle que dans 8 à 11 % des cas [6]. De la même manière, Lee et al. ont noté une augmentation moyenne de 20 μm de l'ERC dans les suites d'une PPR. Cette augmentation a été observée dès le premier mois et a persisté à 1 an sans effets délétères sur l'acuité visuelle [7]. Soman et al. ont rapporté les résultats d'une série de 76 yeux traités par PPR en l'absence d'OM concomitant [8]. Sur l'ensemble des patients, une baisse d'acuité visuelle statistiquement significative a été observée à 1 semaine et 1 mois, mais ce trouble visuel ne persistait au 3^e mois que chez 18,4 % des patients. Au cours du suivi, une augmentation de l'ERC de l'ordre de 40 μm , apparaissant dès la première semaine, a été notée. Un décollement séreux rétinien a été constaté dans 10,5 % des cas. Il convient de noter dans cette étude que les patients bénéficiaient d'une PPR en quatre séances, espacées seulement d'une semaine, ce qui peut expliquer l'impact visuel plus prononcé dans cette série.

Au total, en l'absence d'OM préexistant, une augmentation de l'ERC discrète (20 à 40 μm) est habituelle. Elle a un impact absent ou limité en intensité et en durée sur l'acuité visuelle (eFig. 8-14). Moins de 20 % des patients ont un trouble visuel qui persiste au-delà de 3 à 4 mois.

■ PRÉVENTION DE L'ŒDÈME MACULAIRE POST-PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE

Cette prévention repose actuellement sur différents axes : identifier les patients à risque d'OMD post-PPR, fractionner la réalisation d'une PPR en plusieurs séances, diminuer l'énergie totale délivrée.

■ FACTEURS DE RISQUE D'ŒDÈME MACULAIRE POST-PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE

Très peu d'études ont cherché à identifier les facteurs de risque d'OM post-PPR. Parmi les facteurs retrouvés, il existe :

- des facteurs généraux, témoins le plus souvent d'un mauvais équilibre des facteurs de risque systémiques : hypertension artérielle, dyslipidémie, néphropathie diabétique, cardiopathie, pathologie occlusive carotidienne, anémie ;
- des facteurs locaux : patients opérés de cataracte, antécédents d'uvéite [6, 8]. Parmi les facteurs associés à un plus grand risque



d'OM post-PPR, citons aussi une plus grande épaisseur rétinienne avant laser, au niveau des cercles concentriques interne et externe du *mapping* OCT [2]. De façon assez surprenante, aucune étude, à notre connaissance, n'a cherché à évaluer si un antécédent d'OM était un facteur de risque d'OM post-laser. Il faut cependant signaler que, dans une étude de Shimura et al., les auteurs soulignent que chez des patients ayant une épaisseur fovéolaire normale mais une épaisseur parafovéolaire augmentée, le risque de voir apparaître après PPR des œdèmes, plus importants et plus prolongés, est augmenté [9]. Cela souligne l'importance de rechercher un OM, même minime, avant d'entreprendre une PPR.

FRACTIONNEMENT DE LA PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE

Un certain nombre d'études plaident en faveur d'un fractionnement en plusieurs séances de la PPR afin de se prémunir contre l'apparition d'un OMD. Ainsi dans une étude de Shimura et al., les patients ayant une séance de laser toutes les semaines ont une augmentation de l'ERC plus importante et plus persistante que les patients ayant un traitement toutes les 2 semaines [6]. À 16 semaines, dans le groupe des patients traités toutes les 2 semaines, l'ERC se normalisait, alors qu'elle restait élevée dans le groupe des patients traités toutes les semaines. Dans cette série, l'ERC maximale était observée 1 semaine après la fin de la PPR. De même, Lee et al. retrouvaient une absence de retentissement sur la vision d'un rythme de laser bimensuel [7]. Lorsque la PPR était réalisée toutes les semaines, l'ERC ne se normalisait pas entre deux sessions entraînant un effet cumulatif du laser, à l'origine d'un OM plus important et persistant. De ce fait, au regard du risque d'OM, il conviendrait, dans la mesure du possible, de ne pas réaliser, chez les patients sans antécédents d'OMD, de séances à moins de 2 semaines d'intervalle.

Pendant, la nécessité de fractionner le laser n'est pas retrouvée dans toutes les études. Ainsi une étude du DRCRnet avait montré qu'il n'y avait pas plus d'œdème lorsque l'on réalisait une PPR en une séance versus une PPR en quatre séances [10]. Toutefois, il convient de préciser que la technique de PPR utilisée dans cette étude ne correspond pas du tout à notre pratique en France, puisque dans l'étude du DRCRnet, la PPR complète en une seule séance délivrait au total un peu plus de 1200 impacts. La pratique française de PPR nous amène à délivrer plus de 2000 impacts, c'est pourquoi, avec les lasers conventionnels, il semble prudent, de délivrer ces impacts en plusieurs séances.

DIMINUER L'ÉNERGIE DÉLIVRÉE AU COURS D'UNE PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE

Du fait de la diminution du temps de chaque impact, les lasers multispots type laser PASCAL® permettent une diminution globale de l'énergie délivrée au cours d'une PPR. Cette diminution d'énergie pourrait contribuer à diminuer le risque d'OM post-PPR, comme le suggère une étude de Muqit et al. montrant qu'avec le laser PASCAL®, la diminution de l'énergie délivrée, via la réduction de la durée de chaque impact, avait un effet préventif sur l'OMD plus marqué que le fractionnement des séances [11].

■ CONDUITE À TENIR EN CAS D'APPARITION D'UN ŒDÈME MACULAIRE POST-PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE AVEC BAISSÉ D'ACUITÉ VISUELLE

Comme on l'a vu ci-dessus, l'OM étant spontanément régressif dans plus de 80 % des cas, il convient d'attendre au moins 3 à

4 mois avant d'envisager son traitement. Au-delà de cette période, il est raisonnable d'envisager un recours aux agents pharmacologiques par voie intravitréenne, même si le rythme d'injections n'a pas à ce jour fait l'objet d'études spécifiques dans cette indication.

Photocoagulation panrétinienne chez un patient présentant un œdème maculaire diabétique

■ RETENTISSEMENT VISUEL DE LA PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE CHEZ DES PATIENTS PRÉSENTANT UN ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT

Les patients avec un OM préexistant sont 2 fois plus à risque de perdre 2 lignes d'acuité visuelle, 6 semaines après le traitement et 3 fois plus à risque d'atteindre une acuité visuelle de 20/200, par rapport aux patients sans OM (eFig. 8-15) [12].



■ PRÉVENTION DE L'EFFET DÉLÉTÈRE DE LA PHOTOCOAGULATION PANRÉTINIENNE SUR L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

Les règles de prévention précédemment exposées en matière de fractionnement et de diminution de l'énergie délivrée s'appliquent également dans ce cadre.

Dans l'idéal, il faudrait pouvoir contrôler l'OM avant d'entreprendre le laser, en différant sa réalisation, quand la PPR n'est pas urgente. On traite alors dans un premier temps l'OM central par des agents pharmacologiques et, lorsque l'œdème est contrôlé, on peut débiter la PPR (eFig. 8-16).



Dans un certain nombre de cas, soit parce que la PPR est urgente, soit pour des raisons pratiques, il n'est pas possible de différer la réalisation de la PPR. Avant l'ère des anti-VEGF, il était recommandé de traiter conjointement lors de la première séance de PPR, l'œdème maculaire par une photocoagulation en grid/focal associé à une première session de PPR. L'avènement des agents pharmacologiques fait que le laser maculaire n'est plus réalisé en première intention et de nombreuses études ont montré l'intérêt des corticoïdes et des anti-VEGF en injections intravitréennes pour limiter l'effet délétère de la PPR sur l'OM.

En 2011, le DRCRnet a rapporté les résultats d'une étude portant sur 354 yeux nécessitant une PPR et présentant simultanément un OMD [13]. Les patients ont été divisés en trois groupes : un premier recevant une IVT de ranibizumab d'emblée et à 4 semaines, un deuxième groupe bénéficiant d'une IVT de triamcinolone à l'inclusion et un troisième groupe ayant une injection simulée. Trois à 10 jours après l'inclusion, les patients ont eu une PPR, débutée soit le jour même, soit le lendemain. À la 14^e semaine, les patients qui n'ont pas eu de traitement par IVT ont eu une baisse d'acuité visuelle moyenne de 4 lettres contre un gain de 1 à 2 lettres dans les autres groupes. De plus, 23 % des patients perdaient plus de 10 lettres en l'absence d'injection contre moins de 10 % avec IVT, du fait d'une majoration de l'OMD.

En 2015, Ferraz et al. ont rapporté les résultats d'une série de 60 patients avec OMD ayant bénéficié d'un traitement soit par ranibizumab comme adjuvant de la PPR (30 patients) soit sans ranibizumab (30 patients) [14]. À 6 mois, les patients ayant un traitement conjoint avaient un gain visuel de 3,6 lettres contre une perte de 4,4 lettres dans le groupe contrôle. De nombreuses autres séries ont confirmé l'intérêt des agents pharmacologiques en prévention de la majoration de l'OMD [15–17].

Récemment, ont été rapportés les résultats du protocole S, étude randomisée évaluant l'intérêt d'un traitement par injections mensuelles de ranibizumab par rapport à la PPR chez des patients présentant une RD proliférante, associée ou non à un OMD [18]. Cette étude de non-infériorité a inclus 394 yeux de 305 patients. Ces yeux ont été traités soit par PPR (réalisée en une à trois séances), soit par injections mensuelles de ranibizumab. À noter que les yeux présentant un OM à l'inclusion pouvaient être traités par ranibizumab dans les deux groupes. Le critère principal d'évaluation était la modification d'acuité visuelle à 2 ans. Les résultats de cette étude ont montré que le traitement par injections de ranibizumab n'était pas inférieur à 2 ans à la PPR. Les résultats visuels étaient meilleurs dans le groupe traité par ranibizumab avec parallèlement moins d'yeux nécessitant une vitrectomie ou ayant un déficit du champ visuel. Toutefois, ce résultat a été obtenu, dans le groupe traité par ranibizumab, au prix d'un suivi mensuel, d'un nombre médian de 10 injections en 2 ans en l'absence d'OM initial, s'élevant à 14 injections s'il existait un OM initial. Enfin, le bénéfice visuel obtenu dans les deux groupes semble avoir avant tout été lié au traitement systématique de l'OM par ranibizumab. Au terme de cette étude, il ne paraît pas raisonnable de remplacer la PPR par des injections mensuelles de ranibizumab chez les patients présentant une RD proliférante, ne serait-ce qu'au vu de la nécessité d'un suivi mensuel et du rapport coût-efficacité. Cette étude démontre toutefois l'intérêt des injections de ranibizumab en traitement adjuvant de la PPR chez des patients présentant un OMD et une RD proliférante.

Les RD florides, associées à un OMD, sont développées ci-après.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1976 ; 81 : 383-96.

- [2] Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 766-85.
- [3] Chew EY, Ferris FL, Csaky KG, et al. The long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy: the early treatment diabetic retinopathy follow-up study. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 1683-9.
- [4] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina* 2011 ; 31 : 1009-27.
- [5] Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Panretinal photocoagulation induces pro-inflammatory cytokines and macular thickening in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 ; 247 : 1617-24.
- [6] Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 2386-94.
- [7] Lee SB, Yun YJ, Kim SH, Kim JY. Changes in macular thickness after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and no macular edema. *Retina* 2010 ; 30 : 756-60.
- [8] Soman M, Ganekal S, Nair U, Nair K. Effect of panretinal photocoagulation on macular morphology and thickness in eyes with proliferative diabetic retinopathy without clinically significant macular edema. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2012 ; 6 : 2013-7.
- [9] Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Tamai M. Visual dysfunction after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 140 : 8-15.
- [10] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Brucker AJ, Qin H, Antoszyk AN, et al. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. *Arch Ophthalmol* 2009 ; 127 : 132-40.
- [11] Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, et al. Single-session vs multiple-session pattern scanning laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy : The Manchester Pascal Study. *Arch Ophthalmol* 2010 ; 128 : 525-33.
- [12] Mendrinós E, Pournaras CJ. Photocoagulation panrétinienne. *Pathologies vasculaires oculaires*. Issy-les-Moulineaux : Masson ; 2008, p. 409-18.
- [13] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina* 2011 ; 31 : 1009-27.
- [14] Ferraz DA, Vasquez LM, Preti RC, et al. A randomized controlled trial of panretinal photocoagulation with and without intravitreal ranibizumab in treatment-naïve eyes with non-high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2015 ; 35 : 280-7.
- [15] Zacks DN, Johnson MW. Combined intravitreal injection of triamcinolone acetonide and panretinal photocoagulation for concomitant diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2005 ; 25 : 135-40.
- [16] Zein WM, Noureddin BN, Jurdi FA, et al. Panretinal photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetonide for the management of proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Retina* 2006 ; 26 : 137-42.
- [17] Cho WB, Moon JW, Kim HC. Intravitreal triamcinolone and bevacizumab as adjunctive treatments to panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2010 ; 94 : 858-63.
- [18] Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal Photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 Nov ; 314 : 2137-46.

ŒDÈME MACULAIRE ET RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE FLORIDE

M. NARDIN, D. GAUCHER

L'essentiel

- La rétinopathie diabétique floride (RDF) est rare, mais extrêmement sévère et souvent cécitante. Elle survient chez le jeune diabétique de type 1.
- Elle constitue une véritable urgence thérapeutique.
- Toute forme de RDF non proliférante sévère ou proliférante doit être traitée en urgence par PPR.
- La présence d'un OM ne doit pas retarder la mise en route de la PPR ; celle-ci peut permettre la disparition spontanée de l'OM.
- En cas de baisse visuelle sévère, les anti-VEGF sont le traitement de choix de l'OMD.

La rétinopathie diabétique floride (RDF) est une forme rare (environ 1 % des rétinopathies diabétiques proliférantes) [1–3] mais grave de RD proliférante, potentiellement cécitante. Initialement

décrite par Kohner qui la qualifiait de « *rapid, bloody, and blinding* » [1], elle se caractérise par le terrain sur lequel elle survient et par sa rapidité d'évolution.

I Présentation clinique

Typiquement, la RDF atteint le sujet jeune de moins de 40 ans, diabétique de type 1, dont le diabète est mal équilibré ($HbA1C > 10\%$) évoluant depuis plusieurs années (en règle supérieure à 5 ans). Ce dernier est souvent multicompliqué (néphropathie, neuropathie, hypertension artérielle). La RDF affecte préférentiellement les jeunes femmes (dans 66 à 80 % des cas selon les séries) [3, 4]. Cette rétinopathie survient spontanément ou peut être déclenchée par une rééquilibration glycémique rapide et/ou une grossesse.

La RDF se caractérise par une évolution très rapide. Elle évolue typiquement en moins de 6 mois d'une RD non proliférante minimale à modérée à une RD proliférante sévère très évolutive. Exceptionnellement, elle peut même survenir chez des jeunes patientes sans rétinopathie connue (fig. 8-70 et eFig. 8-17). Le pronostic des RDF est très grave avec un risque élevé d'évolution vers la cécité par décollement de rétine tractionnel et/ou glaucome néovasculaire (entre 15 et 70 % selon les publications) [4-6].

Cliniquement, la RDF se présente au fond d'œil sous forme d'une RD non proliférante sévère ou d'une RD proliférante bilatérale. Les zones d'ischémie sont marquées par la présence de nombreuses hémorragies rétinienne, d'AMIR et d'anomalies veineuses moniliformes, parfois spectaculaires. Au stade de RD proliférante, il existe des proliférations exubérantes de néovaisseaux associées à une prolifération fibreuse importante et rétractile, évoluant parfois malgré la PPR. Ces voiles néovasculaires très étendus ont un fort potentiel d'hémorragies et de rétraction (eFig. 8-18). Il s'y associe très souvent un OM étendu à l'origine d'une baisse visuelle d'intensité variable.

I Prise en charge

La RDF est une urgence ophtalmologique. Son traitement repose sur une prise en charge intensive de ces patients peu compliants avec réalisation immédiate et rapide d'une PPR. Celle-ci peut être associée à une vitrectomie précoce si une hémorragie du vitré survient gênant la réalisation de la PPR ou si des proliférations fibrovasculaires continuent à se développer en dépit de la PPR [5, 6]. Seul un traitement précoce et intensif peut permettre d'améliorer le pronostic de ces formes très graves de RD.

La présence d'un OMD ne doit pas retarder la mise en route de la PPR. En effet, en cas d'OM associé à une RD non proliférante sévère ou à une RD proliférante, l'ETDRS recommande de traiter en priorité l'OM avant de réaliser la PPR, pour éviter l'aggravation de l'OM par la PPR. Cette règle est vraie dans la majorité des cas mais ne s'applique pas aux RDF [7]. Dans cette situation, l'OM semble principalement dû à la grande quantité de facteurs de croissance présents dans le corps vitré, tel le VEGF, secrétés par les territoires rétinien ischémiques. Aiello et al. ont montré que la PPR s'accompagnait d'une diminution du taux de VEGF [8]. La PPR, dans le cadre des RDF, peut donc entraîner une diminution du taux de VEGF, permettant ainsi de restaurer la BHR interne, améliorant la perméabilité capillaire et réduisant ainsi l'OM (fig. 8-71 et 8-72).

Nous l'avons constaté dans une étude rétrospective portant sur dix patients (17 yeux) atteints de RDF et d'OM sévère : la seule PPR menée rapidement a permis, dans tous les cas, une amélioration de l'OM et de l'acuité visuelle, sans aucun traitement spécifique de l'OMD [9].

Le schéma thérapeutique suivant peut être proposé :

- si l'OMD est associé à une baisse d'acuité visuelle minimale ou modérée, aucun traitement spécifique de cet OM n'est requis. La PPR doit être conduite rapidement et de façon extensive. Les lasers multispots ont tout leur intérêt dans ces formes particulières de RD proliférante. Une vitrectomie précoce sera proposée si des

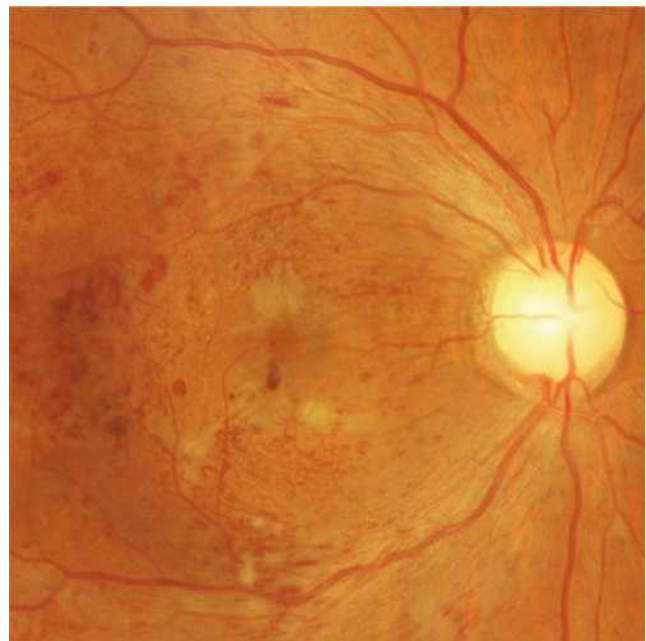
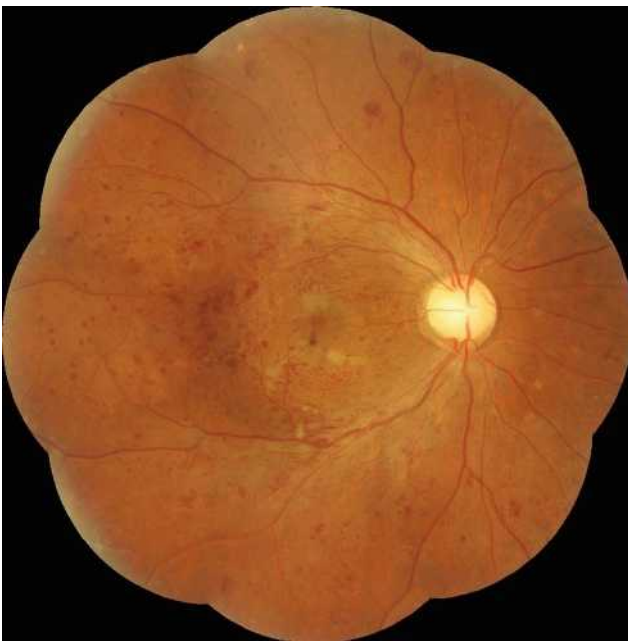


Fig. 8-70 Aspect de rétinopathie diabétique floride chez une jeune femme de 20 ans.

Cette jeune femme, diabétique de type 1 depuis l'enfance, n'avait pas de RD connue. Elle se présente d'emblée avec une RD non proliférante sévère, marquée par l'existence de nombreuses hémorragies rétinienne et d'AMIR sévères dans les quatre quadrants de la périphérie rétinienne (a). Ces AMIR nombreuses sont particulièrement bien visibles sur le cliché du pôle postérieur (b). C'est une urgence thérapeutique, la PPR doit être débutée sans tarder.

a | b

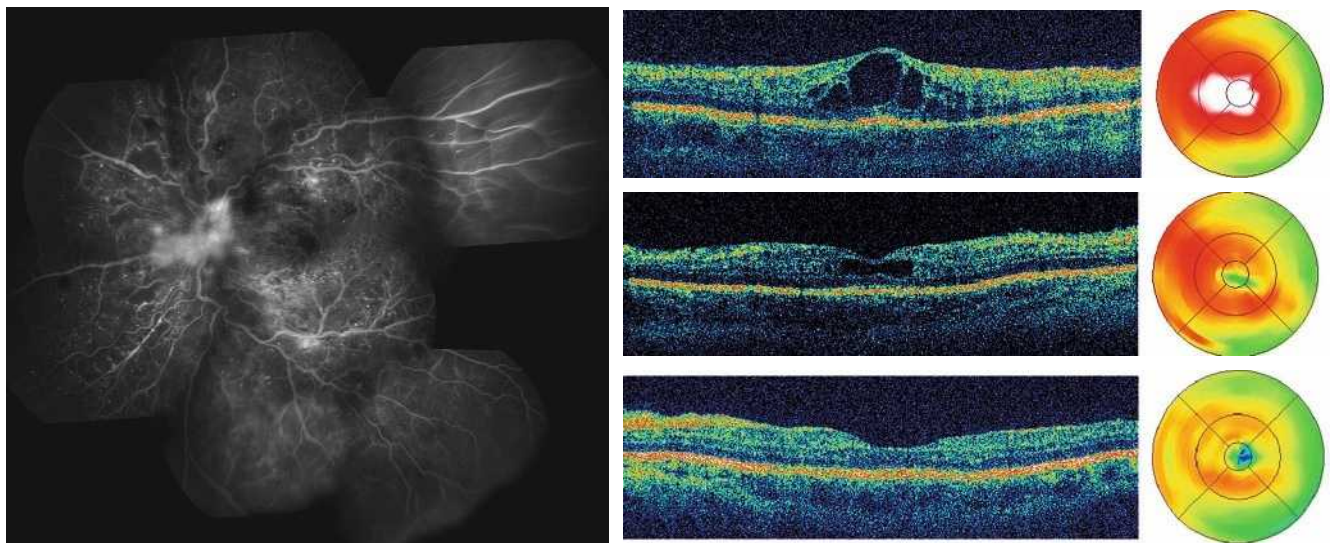


Fig. 8-71 Disparition spontanée d'un œdème maculaire diabétique associé à une rétinopathie floride.

De larges proliférations néovasculaires sont visibles en prépapillaire sur l'angiographie à la fluorescéine (a). L'OCT montre un OMD avec un épaissement central de plus de 500 µm (b). Trois mois plus tard après réalisation de la PPR, l'œdème n'a plus que 300 µm d'épaisseur (c). Six mois plus tard, l'œdème a disparu sans aucun traitement spécifique (d).

(Source : Gaucher D, Fortunato P, Leclaire Collet A, et al. Spontaneous resolution of macular edema after panretinal photocoagulation in florid proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2009 ; 29 : 1282-8. Reproduction autorisée.)

a | b
c | d

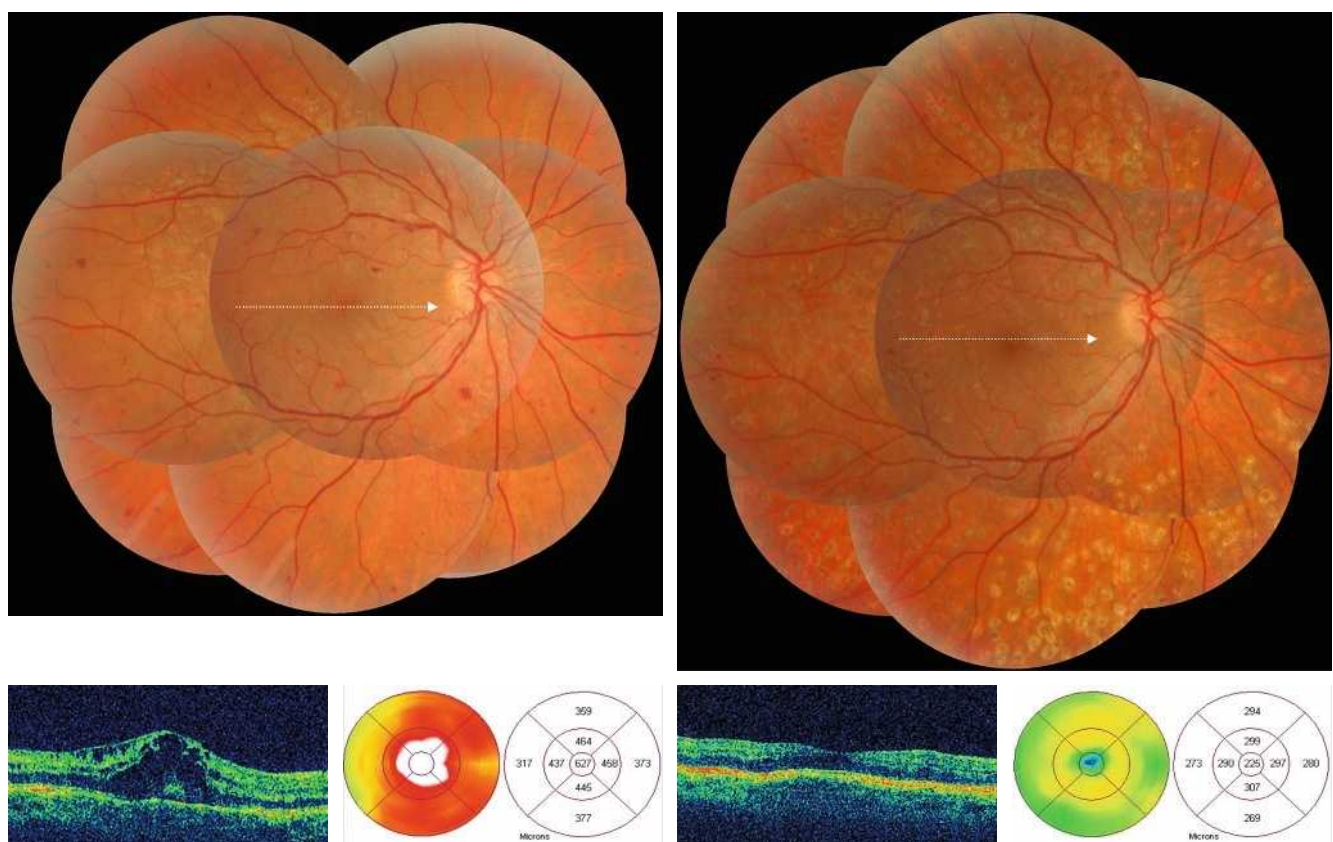


Fig. 8-72 Disparition spontanée de l'œdème maculaire diabétique grâce à la photocoagulation panrétinienne.

a. Il s'agit d'une jeune femme âgée de 22 ans, diabétique de type 1, se présentant avec une baisse d'acuité visuelle modérée (AV : 0,6), survenant 3 mois après une rééquilibration glycémique rapide. Elle n'avait pas de RD connue. L'examen du fond d'œil (a) et l'OCT (b, c) objectivent une RD non proliférante sévère associée à un OM responsable de la baisse visuelle. Une PPR est entreprise rapidement sans traitement spécifique de l'OM. b. Trois mois plus tard, l'acuité visuelle est remontée à 10/10, la PPR est complète (d) et l'OM a spontanément disparu (e, f).

(Source : Massin P, Erginay A. *Rétinopathie diabétique*. Coll. Atlas en Ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010. Reproduction autorisée.)

a | d
b | c | e | f

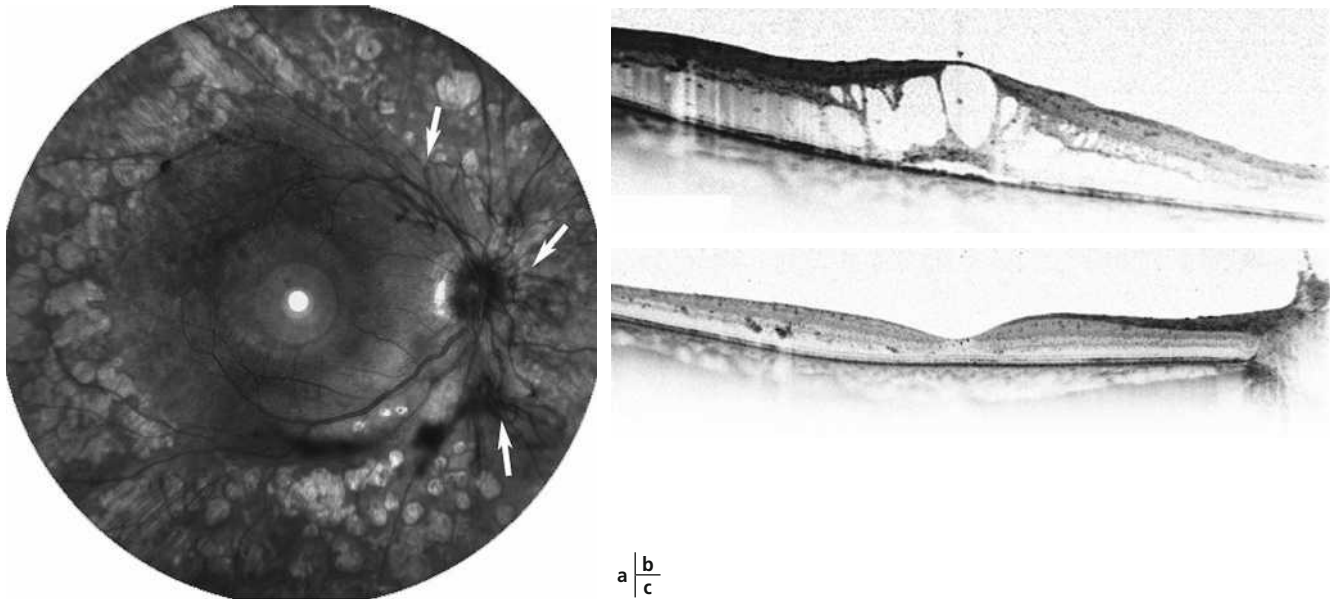


Fig. 8-73 *Patiente traitée par laser (a) pour une rétinopathie diabétique floride.*

Le laser a permis une stabilisation de la rétinopathie, on remarque la prolifération péripapillaire (a, flèches). Un OM était associé à la rétinopathie (b). L'œdème n'a pas régressé spontanément et a dû être traité, avec succès dans ce cas, par plusieurs injections d'anti-VEGF (c).

e complications de la néovascularisation surviennent empêchant la réalisation de la PPR (eFig. 8-19) ;

– si l'OMD est associé à une baisse de la vue significative, des IVT seront proposées au patient (fig. 8-73). Les anti-VEGF seront utilisés en première intention. Il faudra au préalable s'assurer que la patiente n'est pas enceinte et vérifier qu'il n'existe pas de vastes voiles fibrovasculaires situés à proximité du pôle postérieur. Ces derniers risqueraient en effet, en se rétractant, de provoquer un décollement de rétine tractionnel. Les IVT de corticoïdes sont à éviter chez ces patients jeunes en raison du risque d'hypertonie oculaire et de cataracte induite.

BIBLIOGRAPHIE

[19] Kohner EM, Hamilton AM, Joplin GF, Fraser TR. Florid diabetic retinopathy and its response to treatment by photocoagulation or pituitary ablation. *Diabetes* 1976 ; 25 : 104-10.

[20] Ben Mehdi A, Massin P, Guyot-Argenton C, et al. Diabetic retinopathy in children and adolescents. *Diabetes Metab* 2003 ; 29 : 300-6.

[21] Massin P, Erginay A. *Rétinopathie diabétique*. 2nd éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010, 145 p.

[22] Lattanzio R, Brancato R, Bandello FM, et al. Florid diabetic retinopathy (FDR) : a long-term follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001 ; 239 : 182-7.

[23] Favard C, Guyot-Argenton C, Assouline M, et al. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of florid diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 561-74.

[24] Couturier C, Dupas B, Guyomard JL, Massin P. Etude surgical outcomes of florid diabetic retinopathy treated with antivascular endothelial growth factor. *Retina* 2014 ; 34 : 1952-9.

[25] Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 766-85.

[26] Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1480-7.

[27] Gaucher D, Fortunato P, Lecleire Collet A, et al. Spontaneous resolution of macular edema after panretinal photocoagulation in florid proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2009 ; 29 : 1282-8.

ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE ET FACTEURS SYSTÉMIQUES

P. MASSIN

L'essentiel

- L'hypertension artérielle (HTA) est fréquente chez le patient diabétique de type 2.
- Des signes de rétinopathie hypertensive sont fréquemment associés à la RD en cas d'HTA insuffisamment équilibrée.
- Un déséquilibre de la tension artérielle doit être recherché et corrigé chez tout patient diabétique de type 2 présentant un OMD.
- La néphropathie diabétique est un facteur aggravant l'OMD. En cas d'insuffisance rénale terminale, la dialyse peut améliorer l'OMD.

I Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est deux fois plus fréquente chez les diabétiques de type 2 que dans la population générale : 40 % des diabétiques de type 2 sont hypertendus à l'âge de 45 ans et 60 % après 75 ans [1]. Elle peut être majorée par une apnée du sommeil, avec une disparition de la baisse pressionnelle nocturne physiologique. L'HTA du patient diabétique est fréquemment difficile à équilibrer. La rétinopathie hypertensive est rare dans la population non diabétique et survient en cas d'HTA élevée. Chez les patients diabétiques, l'expérience clinique suggère une plus grande susceptibilité à l'hypertension artérielle, des signes de rétinopathie hypertensive surajoutés à la rétinopathie diabétique apparaissant dans des cas d'HTA modérée [2]. Ce phénomène est fréquent chez les diabétiques de type 2.

Les signes de rétinopathie hypertensive peuvent être difficiles à reconnaître, car ils sont intriqués avec ceux de la RD. Néanmoins, de nombreuses hémorragies rétiniennes en « flammèches », des nodules cotonneux péripapillaires, associés à un épaissement maculaire diffus et à une exsudation, doivent faire évoquer la possibilité d'une rétinopathie hypertensive associée (fig. 8-74, eFig. 8-20 et voir fig. 8-10). Les artères ont un calibre réduit et il existe des signes d'artériosclérose. Enfin, l'OCT révèle souvent un décollement séreux rétinien associé. Dans ce cas, il est urgent d'équilibrer la pression artérielle avant d'envisager tout autre traitement de l'OM. Le déséquilibre tensionnel, s'il n'est pas évident, doit être recherché par des mesures répétées, voire par un enregistrement ambulatoire sur 24 heures de la pression artérielle. Dans la majorité des cas, la baisse pressionnelle permet une diminution de l'OM et une amélioration de l'acuité visuelle (fig. 8-74).

La diminution de la filtration glomérulaire et une microalbuminurie. L'hypoprotidémie induite est responsable d'une diminution de la pression oncotique qui favorise les œdèmes tissulaires. L'insuffisance rénale, dont le diabète est une cause fréquente, s'associe à une surcharge volémique et fréquemment une hypertension artérielle. Ces deux facteurs, par l'augmentation de la pression hydrostatique qu'ils induisent, sont également susceptibles d'aggraver l'OM lorsque la BHR interne est rompue. Dans l'étude de Romero et al, explorant le lien entre micro-angiopathie rénale et OM, la sévérité de la dysfonction rénale était corrélée à la survenue d'un OMD [3]. Une amélioration partielle d'un OMD après traitement par furosémide a été décrite chez un patient diabétique ayant un syndrome néphrotique [4]. Knudsen et al. ont montré une corrélation entre la mesure de l'épaisseur maculaire en OCT et l'importance du taux d'excrétion d'albumine urinaire chez des patients diabétiques de type 2 atteints d'OMD [5, 6]. Enfin, la dialyse rénale est susceptible d'améliorer rapidement un OM chez des patients en insuffisance rénale terminale (fig. 8-75).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hypertension in Diabetes Study group. HDS. I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993 ; 11 : 309-17.
- [2] Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983 ; 90 : 1301-17.
- [3] Romero P, Baget M, Mendez I, et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy : a sample of Type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 2007 ; 21 : 172-80.
- [4] Ciardella AP. Partial resolution of diabetic macular oedema after systemic treatment with furosemide. *Br J Ophthalmol* 2004 ; 88 : 1224-5.
- [5] Koo NK, Jin HC, Kim KS, Kim YC. Relationship between the morphology of diabetic macular edema and renal dysfunction in diabetes. *Korean J Ophthalmol* 2013 ; 27 : 98-102.
- [6] Knudsen ST, Bek T, Poulsen PL, et al. Macular edema reflects generalized vascular hyperpermeability in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 2328-34.

I Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une complication microvasculaire fréquemment associée à la RD. Elle se caractérise par une dimi-

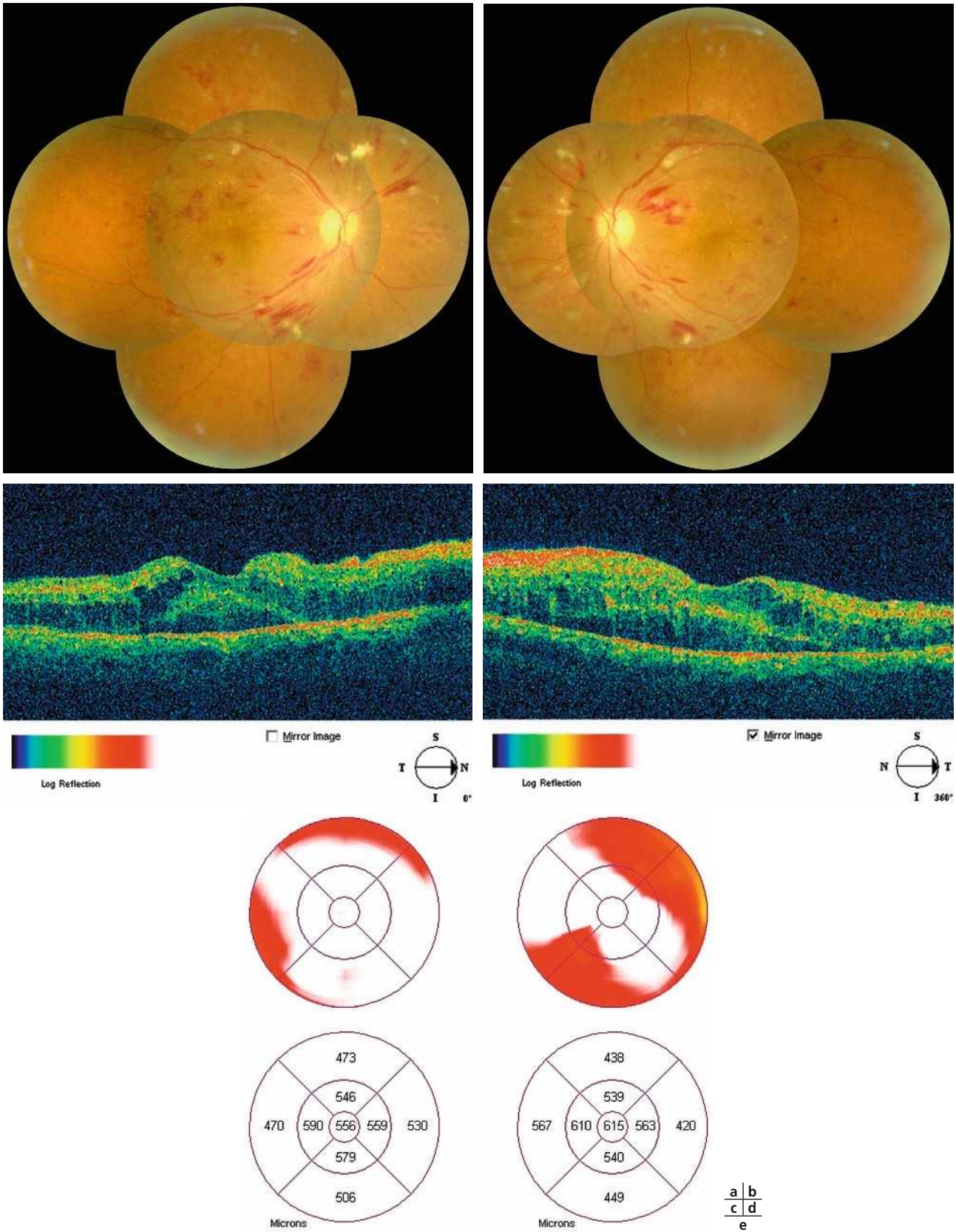


Fig. 8-74 Évolution d'une rétinopathie hypertensive aggravant une rétinopathie diabétique.

a, b. Panoramiques en couleurs d'un patient diabétique de type 2 âgé de 45 ans. Il existe une RD non proliférante modérée majorée par une rétinopathie hypertensive. Celle-ci se manifeste par de nombreuses hémorragies péripapillaires en flammèches, des nodules cotonneux bilatéraux et un OM. La tension artérielle est de 170-90 mmHg. c, d. L'OCT objective l'OM marqué par un épaississement rétinien, l'existence de kystes intrarétiniens et la présence d'un décollement séreux rétinien bilatéral. e. Cartographie maculaire du même patient. L'acuité visuelle est de 0,2 à droite et 0,3 à gauche.

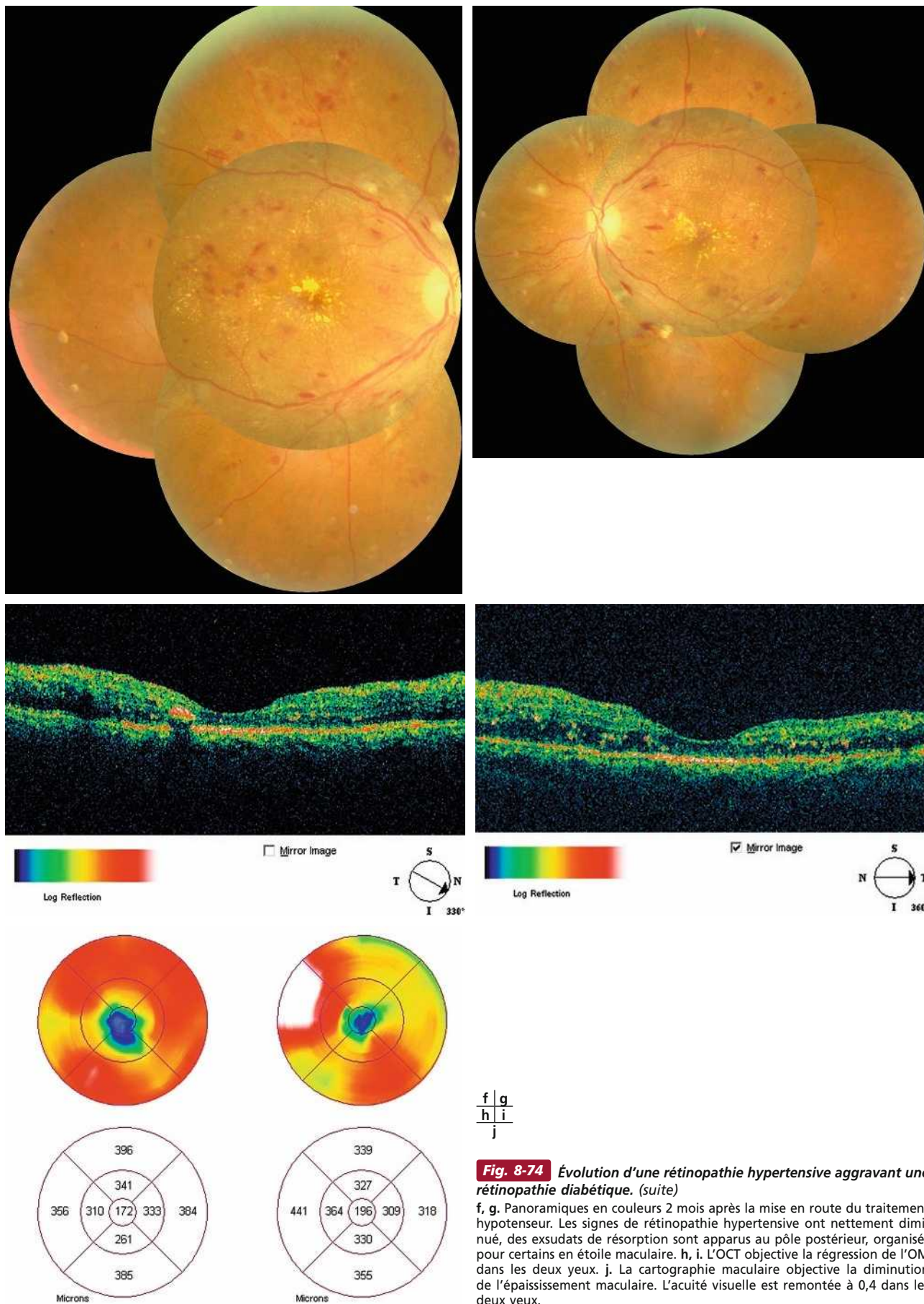




Fig. 8-75 Évolution d'un œdème maculaire après dialyse.

a, b. Patient diabétique âgé de 47 ans, présentant une insuffisance terminale. Les photographies en couleurs montrent une rétinopathie diabétique qui a été traitée par PPR. Il existe quelques hémorragies rétiniennees en flammèche liées à une HTA insuffisamment contrôlée. On note au pôle postérieur des vaisseaux artériels déshabités, notamment à l'œil droit, témoignant d'une ischémie maculaire. c, d. L'angiographie en fluorescence confirme l'ischémie maculaire, plus marquée au niveau de l'œil droit. De nombreux AMIR sont présentes dans le pôle postérieur de l'œil gauche. e, f. L'OCT objective un important OM bilatéral avec une volumineuse logette centrale.

$\frac{a}{c} \mid \frac{b}{d}$
 $\frac{e}{f}$

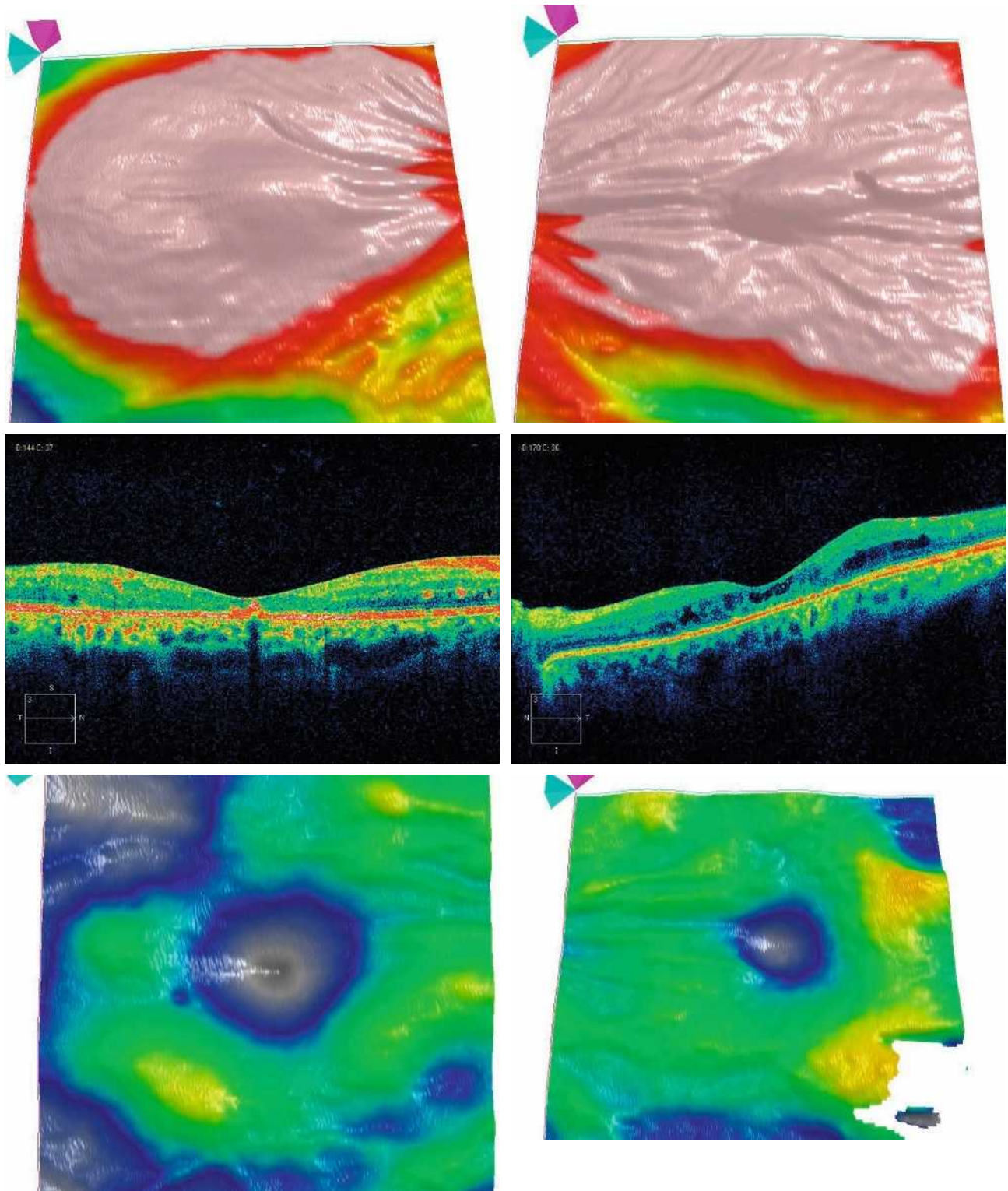


Fig. 8-75 Évolution d'un œdème maculaire après dialyse. (suite)

g, h. Cartographie maculaire de ce patient. L'acuité visuelle est de 0,05 à l'œil droit et de 0,2 à l'œil gauche. i, j. Deux mois après mise sous dialyse, l'OM a complètement régressé à l'œil droit, il ne persiste que quelques kystes intrarétiniens au niveau de l'œil gauche. k, l. La cartographie maculaire objective la réduction de l'épaisseur maculaire avec désormais un certain degré d'atrophie maculaire. L'acuité visuelle de l'œil droit ne s'est pas améliorée, l'acuité visuelle de l'œil gauche est de 0,3.

g	h
i	j
k	l

9 – DIABÈTE MITOCHONDRIAL

P. MASSIN

L'essentiel

- ▶ Le *maternally inherited diabetes and deafness* (MIDD) est une forme rare de diabète coségréguant avec une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial.
- ▶ Il associe un diabète de transmission maternelle, une surdité de perception progressive et une dystrophie maculaire rétinienne, présente chez environ 80 % des patients caucasiens atteints de MIDD.
- ▶ La dystrophie maculaire est caractérisée par la présence de dépôts pigmentés sous-rétiens, disposés en réseau dans la région maculaire et autour de la papille, associés à des altérations atrophiques de l'épithélium pigmentaire au niveau du pôle postérieur.
- ▶ Cette dystrophie est associée dans la majorité des cas à un bon pronostic visuel ; elle évolue rarement vers une forme atrophique majeure.
- ▶ La rétinopathie diabétique est peu fréquente lorsqu'une dystrophie maculaire existe chez les patients atteints de MIDD.

Une forme particulière de maculopathie diabétique est la dystrophie maculaire du *maternally inherited diabetes and deafness* (MIDD). Ce diabète est secondaire à des anomalies du génome mitochondrial. Il est lié à une mutation ponctuelle par substitution AG en position 3243 de l'ADN mitochondrial (ADNmt), codant l'ARN de transfert de la leucine ARNt^{Leu(UUR)}. Il associe un diabète de transmission maternelle, une surdité de perception progressive et une dystrophie maculaire rétinienne [1, 2].

Cette même mutation peut co-ségréguer avec un syndrome appelé MELAS (acronyme d'encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique, pseudo-accidents vasculaires cérébraux) [3]. La forte variabilité inter- et intra-individuelle d'hétéroplasmie mitochondriale (c'est-à-dire du pourcentage de mitochondries mutées dans chaque organe) conduit à un très large spectre de manifestations cliniques et de sévérité de la maladie chez les individus d'une même famille porteurs de la même mutation [4]. Des atteintes cardiaques, musculaires, gastro-intestinales et rénales peuvent être associées au MIDD ou au syndrome de MELAS, notamment un ptosis.

Fréquence du diabète mitochondrial

Parmi l'ensemble des patients atteints de diabète, la fréquence du diabète mitochondrial par mutation 3243 est variable [2, 5–7]. Dans des cohortes de diabétiques non insulino-dépendants non sélectionnés selon l'existence d'antécédents maternels de diabète ou d'une surdité, la prévalence est plus élevée chez les diabétiques d'Asie, chinois et surtout japonais (0,9 à 5,9 %) que chez les diabétiques caucasiens (0,13 à 0,42 %). Dès lors que l'on sélectionne les patients selon leur phénotype (surdité) ou un antécédent de diabète maternel, la prévalence est plus élevée, comprise entre 0,45 et 10 % pour les populations caucasiennes et entre 4,6 et 21 % pour les populations japonaises.

Présentation clinique

Le diabète a une présentation clinique particulière. Il s'agit dans la majorité des cas d'un diabète non insulino-dépendant, caractérisé par un âge de début précoce (environ 35 ans, avec des extrêmes de 12 à 67 ans), un indice de masse corporelle normal ou bas, et des antécédents maternels de diabète chez 70 à 80 % des patients [2].

Une surdité bilatérale neurosensorielle est le deuxième élément du syndrome MIDD, présente dans 90 % des cas [2]. Elle est précoce, de sévérité variable et des antécédents maternels de surdité sont présents dans plus de 60 % des cas.

La fréquence de la dystrophie maculaire réticulée est variable selon les séries. Nous l'avons retrouvée chez 86 % des patients d'une série de 54 patients atteints de MIDD et Smith et al. l'ont retrouvée chez 77 % de leurs patients [2, 8, 9]. En revanche, la dystrophie maculaire semble rare chez les Japonais, suggérant une susceptibilité ethnique. En effet, cette dystrophie n'a été rapportée dans aucune des séries japonaises réalisées avant 2000 [10, 11]. Et en 2003, Suzuki et al. l'ont soigneusement recherchée et ne l'ont retrouvée que chez 13,4 % d'une série de 113 patients [5].

La dystrophie maculaire réticulée (ou *pattern dystrophy* des Anglo-Saxons) a été identifiée en 1995 [12] à partir de deux familles, puis décrite et analysée plus en détail [8]. Elle est caractérisée par la présence de dépôts pigmentés sous-rétiens, disposés en réseau dans la région maculaire et autour de la papille, associés à des altérations atrophiques de l'épithélium pigmentaire au niveau du pôle postérieur. L'acuité visuelle est normale dans la majorité des cas ainsi que l'électrorétinogramme. Cette dystrophie maculaire est évolutive.

Les premiers dépôts sous-rétiens semblent apparaître entre 20 et 30 ans puis s'étendent progressivement en réseau. Au bout de nombreuses années d'évolution, des zones périmaculaires d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire peuvent se développer. Elles atteignent rarement le centre de la macula, entraînant alors une chute de l'acuité visuelle. Nous avons proposé une classification en quatre stades évolutifs de

cette dystrophie maculaire, précisée ultérieurement par de Laet et al., basée sur l'ophtalmoscopie, complétée par l'imagerie multimodale (autofluorescence, OCT et angiographie à la fluorescéine) [8, 13].

Le stade 1 est caractérisé par de discrètes altérations de l'épithélium pigmentaire au pôle postérieur, au mieux détectées par l'autofluorescence (fig. 8-76). Il s'y ajoute au stade 2 des dépôts pigmentés localisés, s'organisant en couronne périfovéolaire et autour de la papille (fig. 8-77). Le stade 3 est caractérisé par l'apparition de zones d'atrophie chorio-rétinienne extrafovéales, et le stade 4 par une atrophie chorio-rétinienne étendue au pôle (fig. 8-78). Ce dernier stade s'accompagne d'une baisse de l'acuité visuelle importante.

Il existe une très grande variabilité dans l'évolution clinique de la dystrophie qui peut rester, dans certains cas, bénigne tout au long de la vie du patient diabétique.

Cette dystrophie n'est pas spécifique de la mutation 3243, puisqu'elle a été retrouvée associée à une large délétion de l'ADN mitochondrial [14].

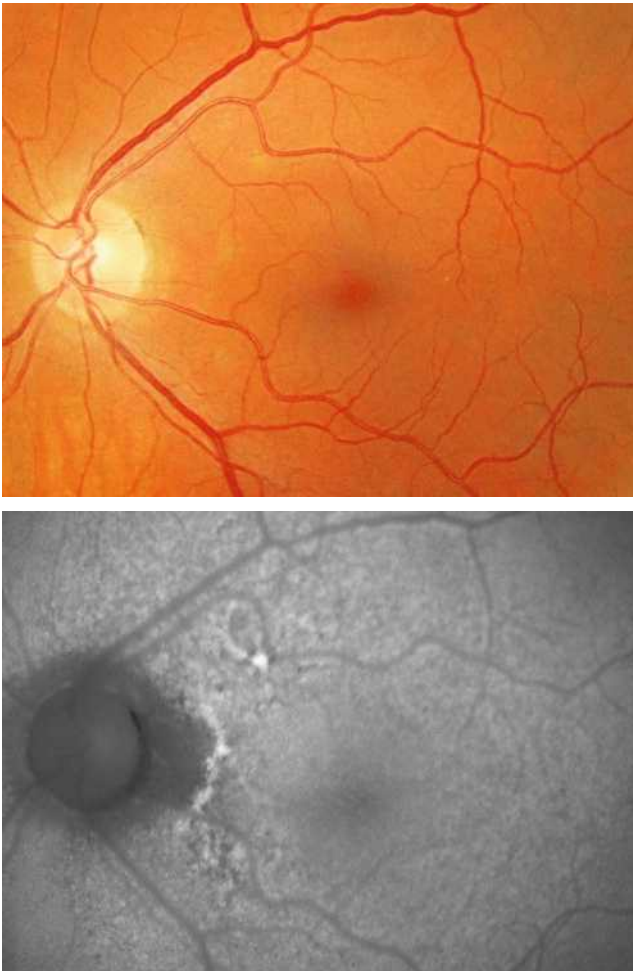


Fig. 8-76 Dystrophie maculaire débutante (stade 1/2).

Patient âgé de 30 ans, dont la mère est atteinte de MIDD. Il souffre lui-même d'un diabète et d'une discrète hypo-acousie. Son acuité visuelle est normale. a. Cliché en couleurs : le fond d'œil paraît normal. b. Le cliché en autofluorescence révèle une fluorescence inhomogène du pôle postérieur associée à des zones d'hyperautofluorescence réticulée le long de la papille témoignant d'une dystrophie maculaire débutante.

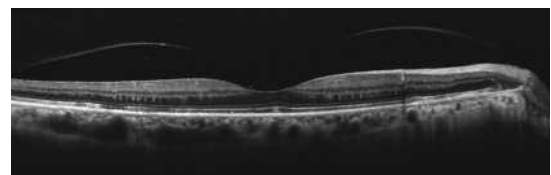
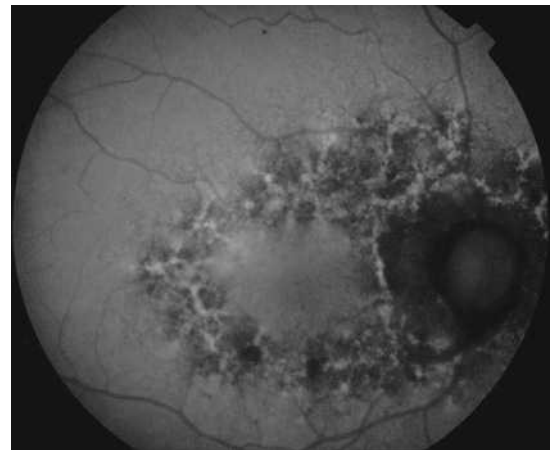
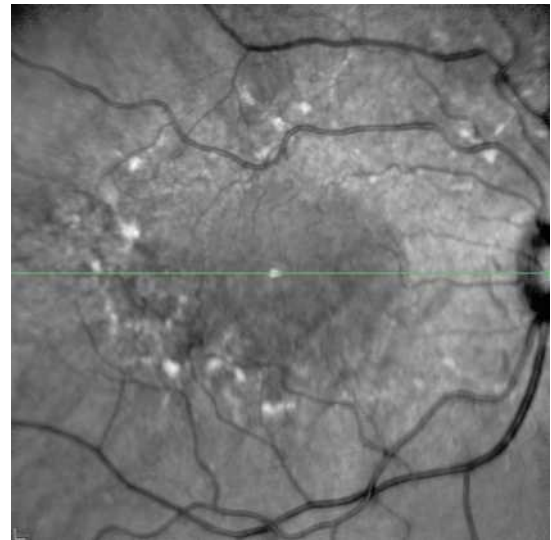
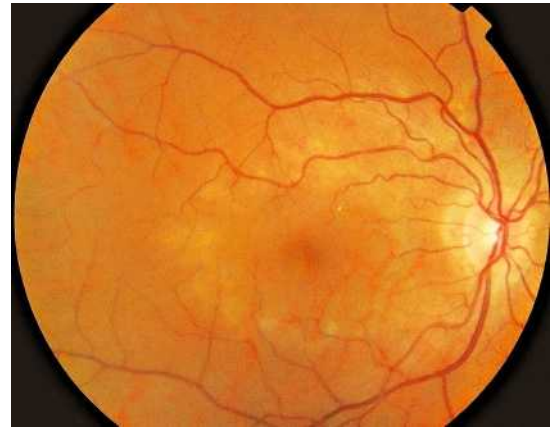
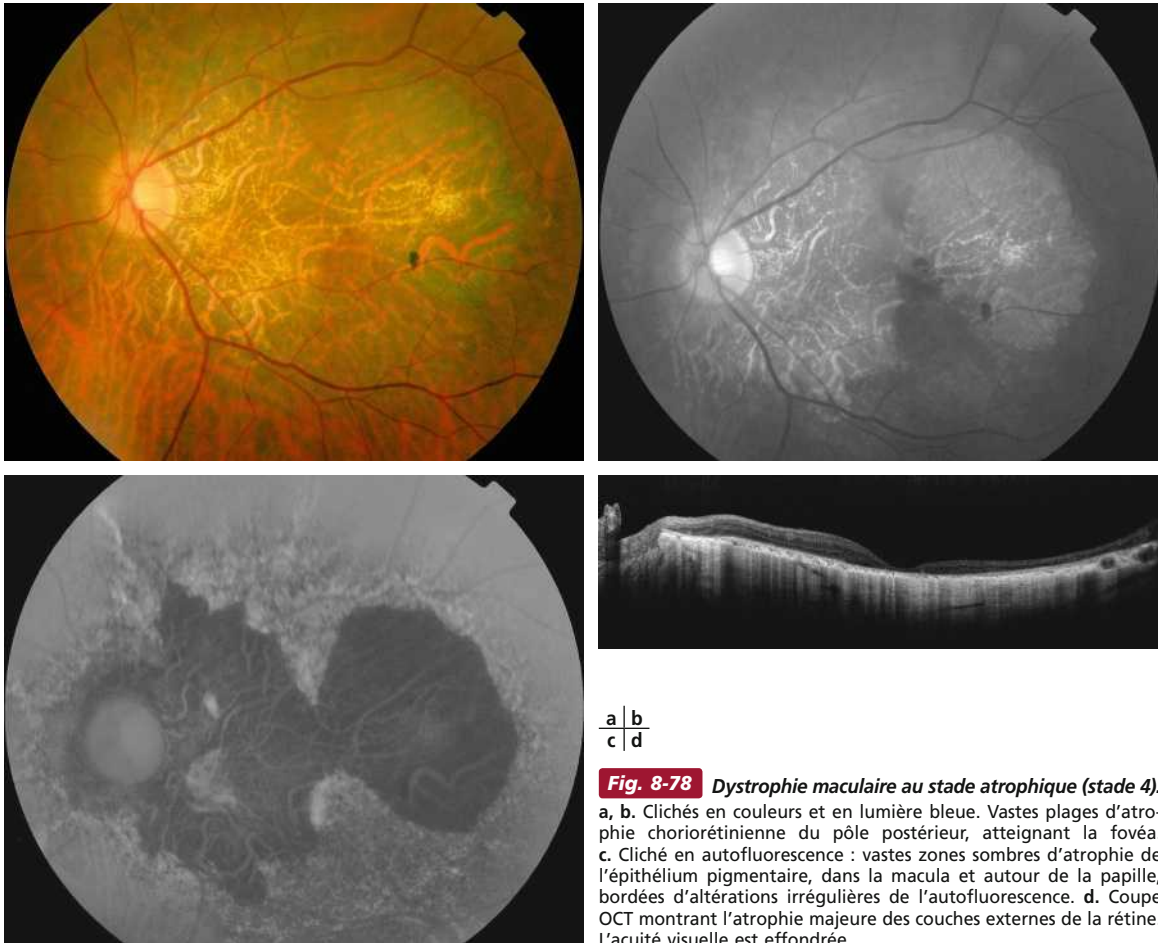


Fig. 8-77 Dystrophie maculaire réticulée (stade 2).

a. Cliché en couleurs : altérations pigmentaires organisées en couronne périfovéolaire. b. Cliché anérythro : aspect de dépôts blanchâtres sous-rétiniens en couronne périfovéolaire. c. Cliché en autofluorescence : la dystrophie semble plus étendue que sur les précédents clichés. On observe une hyperautofluorescence réticulée au niveau des lésions pigmentées observées sur la photographie en couleurs associée à une diminution de l'autofluorescence au niveau des zones plus atrophiques, localisées autour de la fovéa mais aussi autour de la papille. d. Coupe OCT : on observe des zones localisées d'hyporéflexivité de la rétine externe, principalement au niveau de l'ellipsoïde et des segments externes des photorécepteurs, correspondant aux zones d'atrophie.

a
b

a
b
c
d



a | b
c | d

Fig. 8-78 Dystrophie maculaire au stade atrophique (stade 4). a, b. Clichés en couleurs et en lumière bleue. Vastes plages d'atrophie choriorétinienne du pôle postérieur, atteignant la fovéa. c. Cliché en autofluorescence : vastes zones sombres d'atrophie de l'épithélium pigmentaire, dans la macula et autour de la papille, bordées d'altérations irrégulières de l'autofluorescence. d. Coupe OCT montrant l'atrophie majeure des couches externes de la rétine. L'acuité visuelle est effondrée.

Complications micro-angiopathiques du diabète associées

Nous avons montré que la rétinopathie diabétique était moins fréquente en cas de dystrophie maculaire. En effet, dans notre série, la fréquence de la rétinopathie diabétique était 5 fois plus faible chez les patients atteints de MIDD que dans un groupe de patients atteints de diabète « commun », appariés selon le type de diabète, le traitement, la durée d'évolution et l'HbA1c (8 % versus 40 %) [15]. La seule différence entre les groupes était une fréquence plus faible d'HTA chez les patients atteints de MIDD. Le rôle protecteur de la dystrophie maculaire réticulée, par l'intermédiaire de la diminution des besoins énergétiques de la rétine, est vraisemblable. Une preuve indirecte est apportée par les résultats de la série japonaise [5]. La prévalence de la dystrophie maculaire réticulée y est faible (13,4 %), alors que la rétinopathie diabétique est fréquemment observée (55 % des cas, avec 20 % de formes préproliférantes et proliférantes).

Contrastant avec la rareté de la rétinopathie diabétique, une fréquence plus élevée d'insuffisance rénale a été notée chez les patients atteints de MIDD, et ce en dépit de la faible fréquence d'HTA associée. Cette prévalence élevée des atteintes rénales dans le MIDD pourrait être expliquée par une néphropathie mitochondriale spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992 ; 340 : 1376-9.
- [2] Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-Laforge D, et al. Maternally inherited diabetes and deafness : a multicenter study. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 721-8.
- [3] Rummelt V, Folberg R, Ionasescu V, et al. Ocular pathology of MELAS syndrome with mitochondrial DNA 3243 point mutation. *Ophthalmology* 1993 ; 100 : 1757-66.
- [4] Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C, et al. ; Mitochondrial Diabetes French Study Group. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 3025-30.
- [5] Suzuki S, Oka Y, Kadowaki H, et al. Clinical features of diabetes mellitus with the mitochondrial DNA 3243 (A-G) mutation in Japanese : maternal inheritance and complications. *Diab Res Clin Pract* 2003 ; 59 : 207-17.
- [6] Vionnet N, Passa P, Froguel P. Prevalence of mitochondrial gene mutations in families with diabetes mellitus. *Lancet* 1993 ; 342 : 1429-30.
- [7] Paquis-Flucklinger V, Vialettes B, Vague P, et al. Importance of searching for mtDNA defects in patients with diabetes and hearing defects. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 740-4.
- [8] Massin P, Virally-Monod M, Vialettes B, et al. Prevalence of macular pattern dystrophy in maternally inherited diabetes and deafness. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 1821-7.
- [9] Smith PR, Bain SC, Good PA, et al. Pigmentary retinal dystrophy and the syndrome of maternally inherited diabetes and deafness caused by the mitochondrial DNA 3243 tRNA(Leu) A to G mutation. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 1101-8.
- [10] Suzuki Y, Iizuka T, Kobayashi T, et al. Diabetes mellitus associated with the 3243 mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) mutation : insulin secretion and sensitivity. *Metabolism* 1997 ; 46 : 1019-23.
- [11] Kishimoto M, Hashiramoto M, Araki S, et al. Diabetes mellitus carrying a mutation in the mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene. *Diabetologia* 1995 ; 38 : 193-200.
- [12] Massin P, Guillausseau PJ, Vialettes B, et al. Macular pattern dystrophy associated with a mutation of mitochondrial DNA. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 120 : 247-8.
- [13] De Laat P, Smeitink JA, Janssen MC, et al. Mitochondrial retinal dystrophy associated with the m.3243A>G mutation. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 2684-96.
- [14] Souied EH, Salès MJ, Soubrane G, et al. Macular dystrophy, diabetes, and deafness associated with a large mitochondrial DNA deletion. *Am J Ophthalmol* 1998 ; 125 : 100-3.
- [15] Massin P, Dubois-Laforge D, Meas T, et al. ; GEDIAM (Mitochondrial Diabetes French Study Group). Retinal and renal complications in patients with a mutation of mitochondrial DNA at position 3,243 (maternally inherited diabetes and deafness). A case-control study. *Diabetologia* 2008 ; 51 : 1664-70.

10 – TRAITEMENT

TRAITEMENT DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE : FACTEURS SYSTÉMIQUES ET TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

S. BAILLIF

L'essentiel

- ▶ 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 mmHg.
- ▶ 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 fibraté.

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 à la rétinopathie diabétique. D'autres facteurs, tel que l'équilibre lipidique, sont aussi à considérer.

■ Équilibre glycémique

■ HYPERGLYCÉMIE ET ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

De nombreuses études cliniques de grande envergure ont confirmé la relation étroite existant entre équilibre glycémique et complications rétinienne chez le patient diabétique. Le Diabetes Control And Complications Trial (DCCT) a montré que la sévérité ainsi que la durée de l'hyperglycémie étaient des facteurs majeurs de progression des complications microvasculaires rétinienne mais aussi rénales et neurologiques chez les patients diabétiques insulino-dépendants [1]. Ainsi, une diminution de 10 % de l'hémoglobine glyquée (de 8 à 7,2 % par exemple) permet une chute de près de 45 % du risque de progression de la rétinopathie diabétique. Plus l'hémoglobine glyquée est élevée, et ce de façon durable, plus le risque de complications est élevé [1]. L'étude note aussi qu'il n'y a malheureusement pas de seuil d'hémoglobine glyquée au-dessous duquel le risque de progression s'annule [1]. La United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a trouvé des résultats similaires chez les patients diabétiques non insulino-dépendants [2]. La survenue ainsi que la progression de l'OMD sont directement corrélées à la sévérité et à la durée de l'hyperglycémie [3–5]. À travers toutes les études cliniques publiées, la valeur de l'hyperglycémie est considérée comme le facteur de risque de développement et de progression de l'OM le plus robuste [6]. Ainsi, une augmentation de 1 % du taux de l'hémoglobine glyquée est associée à une augmentation de 22 % de l'incidence de l'OM sur une période de suivi de 21 ans chez les diabétiques de type 1 [6]. L'équilibre glycémique a un retentissement direct sur l'acuité visuelle des patients diabétiques. Une augmentation de 1 % du taux de

l'hémoglobine glyquée est associée à une augmentation de 28 % de la survenue d'une mauvaise acuité visuelle (définie comme inférieure à 5/10) sur une période de suivi de 25 ans [7]. La mauvaise acuité visuelle est fortement corrélée à la sévérité de la rétinopathie diabétique et à la présence d'un OM [7].

■ PRISE EN CHARGE DE L'HYPERGLYCÉMIE

L'équilibre glycémique doit donc être une priorité dans le traitement des patients diabétiques. Il semble qu'un contrôle intensif de la glycémie soit à favoriser. Ainsi, la DCCT montre qu'un traitement intensif des patients diabétiques de type 1 (plus de trois injections quotidiennes d'insuline) permet une réduction de 46 % de l'incidence de l'OM au bout de 6,5 ans et de 58 % au bout de 4 années supplémentaires (étude EDIC) par rapport au groupe recevant un traitement conventionnel (une à deux injections d'insuline quotidiennes) [3]. Sur 20 ans d'étude, un groupe de patients diabétiques de type 1 traités, pour 93,4 % d'entre eux, de manière intensive présentera moins de complications rétinienne et de baisse d'acuité visuelle que le groupe de patients dont seuls 23,3 % des membres seront traités de manière intensive : le premier groupe présentera 10 % de rétinopathie diabétique proliférante versus 36 % dans le second groupe. De même, le risque de menace visuelle sera de 18 % contre 43 % [8]. Le rapport Cochrane de 2014 confirme la supériorité d'un contrôle glycémique intensif versus un traitement conventionnel sur toutes les complications microvasculaires du patient diabétique [9]. Le risque de développer une rétinopathie diabétique serait de 6,2 % en cas de contrôle strict versus 23,2 % en cas de traitement conventionnel ($p < 0,00001$). Le bénéfice d'un contrôle précoce et strict de la glycémie serait aussi bénéfique au long cours, alors que le contrôle glycémique devient moins strict : l'étude EDIC a montré que 10 ans après la fin d'un suivi glycémique attentif et sévère, les patients présentaient encore une réduction du risque de progression de leur rétinopathie de 53 % [10]. La persistance de l'effet bénéfique initial est appelée phénomène de « mémoire métabolique ». Celui-ci est attribué à des modifications, par acétylation ou méthylation, des histones, protéines régulant la condensation



puis la transcription de l'ADN. Ainsi une corrélation entre hémoglobine glyquée et acétylation du complexe histone H3 lysine-9 a été décrite [11].

L'équilibre glycémique strict permet donc de retarder ou d'arrêter la progression de la rétinopathie diabétique mais n'améliore cependant pas une rétinopathie diabétique existante [12]. Seules des modifications rétinienne très précoces (telle que la diffusion de fluorescéine dans le vitré mesurée par fluorométrie) peuvent être réversibles en cas d'équilibre métabolique strict [12].

Il est toutefois à noter qu'un contrôle glycémique sévère peut être dommageable. Ainsi, le DCCT rapporte, lors d'un suivi de patients diabétiques de type 1 durant 6,5 ans, la survenue dans 65 % des cas d'au moins un épisode hypoglycémique sévère (c'est-à-dire requérant une assistance médicale) dans le groupe traité intensivement versus 35 % des cas dans le groupe disposant d'un traitement conventionnel [13]. Ainsi le taux d'hypoglycémie sévère serait de 61,2 pour 100 patients par an dans le groupe intensif versus 18,7 pour 100 patients par an dans le groupe conventionnel, soit un risque relatif de 3,28. Il semblerait que le risque d'hypoglycémie sévère soit surtout présent dans le groupe de patients présentant une hémoglobine glyquée inférieure à 9 % avant l'équilibration glycémique [9]. Une des conséquences des hypoglycémies et de l'amélioration trop rapide de la glycémie est l'aggravation de la rétinopathie et de la maculopathie diabétiques [14]. Celle-ci serait liée à une augmentation de l'expression de IGF-1 [12]. Il semble cependant que l'aggravation initiale de la rétinopathie ne compromette pas les résultats à long terme. Ainsi, un contrôle métabolique intensif réduirait la progression de la rétinopathie diabétique à 2 ans dans 23,2 % des cas versus 38,7 % des cas avec contrôle traditionnel ($p < 0,0001$), et ce malgré une aggravation initiale [12].

Obtenir un meilleur équilibre glycémique passe, chez le diabétique de type 1, par l'intensification du traitement médicamenteux avec de meilleurs résultats lors de l'utilisation d'une pompe à insuline ou de plus de trois injections d'insuline par jour [8]. Le contrôle glycémique est aussi plus efficace quand des mesures d'éducation du patient, avec vérification fréquente des glycémies, sont associées. Plus récemment, la greffe d'îlots pancréatiques semble donner de bons résultats, permettant une sécrétion pérenne du peptide C, une réduction de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée ainsi qu'une diminution des épisodes hypoglycémiques [15]. La transplantation d'îlots pancréatiques permettrait aussi de limiter la progression de la rétinopathie diabétique.

■ EN PRATIQUE

Les associations scientifiques américaines et européennes contre le diabète ont émis des recommandations en 2009 [16]. Une hémoglobine glyquée inférieure à 7 % est recherchée. Le traitement initial repose, chez les diabétiques de type 2, sur la modification des comportements (alimentation, activité sportive, arrêt du tabac) associé à de la metformine. En cas de résultat insuffisant, des antidiabétiques oraux sont associés ou un traitement par insuline est instauré [16].

■ Équilibre tensionnel

■ HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

L'hypertension artérielle (HTA) est très souvent associée au diabète. L'incidence de l'HTA est trois fois plus élevée chez les sujets diabétiques de type 2 que chez les sujets contrôlés [12]. Du fait du retentissement de l'HTA sur la microcirculation, une aggrava-

tion de la rétinopathie diabétique est attendue en cas de mauvais contrôle pressionnel concomitant. Il a en effet été démontré que la tension artérielle augmente la pression de perfusion ainsi que la production de monoxyde d'azote dans les vaisseaux rétiniens des sujets diabétiques, conduisant à une dysfonction de l'endothélium vasculaire et à une disparition des péricytes [16, 17].

L'UKPDS a étudié la relation entre la pression artérielle et la survenue d'une baisse d'acuité visuelle [18]. Ainsi, au bout de 9 ans de suivi, les patients diabétiques de type 2 ayant un contrôle strict de leur tension artérielle (défini par une tension artérielle inférieure à 150–85 mmHg) ont présenté une réduction de 47 % du risque de perte d'acuité visuelle de plus de 3 lignes ETDRS par rapport aux patients ayant un contrôle pressionnel moins strict (défini par une tension artérielle inférieure à 180–105 mmHg). Plus récemment, l'UKPDS confirme ces résultats avec une moindre dégradation de la fonction visuelle dans le groupe ayant un meilleur contrôle de la tension artérielle [19]. Cette différence s'explique par la moindre survenue d'un OM [19]. En effet, de nombreuses études retrouvent une relation directe entre les valeurs de la tension artérielle et l'incidence de l'OMD [4, 6]. Cependant il semble qu'il y ait un effet seuil avec une absence de bénéfice supplémentaire quand la pression artérielle cible est trop basse. Ainsi, dans l'étude ACCORD, aucune différence en termes de progression de la rétinopathie diabétique n'était observée entre le groupe de patients diabétiques dont la pression artérielle systolique était au-dessous de 120 mmHg et ceux au-dessous de 140 mmHg [20].

Pour certains auteurs, les tensions artérielles systolique et diastolique sont des facteurs de risque d'évolution vers l'apparition d'une rétinopathie diabétique [21, 22]. Cette association serait linéaire avec une augmentation du risque d'évolution vers la rétinopathie de 3 à 20 % par augmentation de 10 mmHg de la pression artérielle systolique et de 2 à 30 % en cas d'augmentation de 10 mmHg de la pression artérielle diastolique [22]. Pour d'autres auteurs, l'existence d'une hypertension artérielle n'est pas, en elle-même, un facteur de risque de survenue d'OM chez les diabétiques de type 2 et c'est d'avantage l'hypertension artérielle diastolique (supérieure à 90 mmHg) qui serait délétère [23]. D'autres encore observent que la pression artérielle systolique est le facteur de risque à considérer avec, chez des patients diabétiques de type 1, un risque accru d'OM en cas de tension artérielle systolique supérieure à 160 mmHg [6].

■ PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Le contrôle de la tension artérielle doit être permanent. En effet, l'effet positif d'un contrôle strict de la tension artérielle sur la progression des altérations microvasculaires, aboutissant à la rétinopathie ou la maculopathie diabétiques, s'estompe rapidement après arrêt du traitement anti-hypertenseur [24]. Ainsi, dès la deuxième année après la fin de l'étude, plus aucune différence n'était observée entre un groupe de patients dont la tension artérielle était limitée, durant 4 ans, à 150–85 mmHg et ceux dont la tension artérielle était limitée à 180–105 mmHg sur cette même période [24].

Actuellement, aucun traitement hypotenseur n'a pu démontrer définitivement sa supériorité dans la prévention ou la limitation de la progression de la rétinopathie diabétique [25]. Cependant, il semble que les hypotenseurs bloquant le système rénine-angiotensine soient plus efficaces dans cette indication [26]. En effet, l'intérêt de cette classe thérapeutique a été évoqué avec la découverte d'un système rénine-angiotensine dans l'œil dont l'activité est augmentée en cas de rétinopathie diabétique [12]. De nombreuses études ont évalué l'effet de ces thérapeutiques dans

la rétinopathie diabétique mais il est parfois difficile d'attribuer l'amélioration obtenue à la baisse tensionnelle ou à la classe thérapeutique en elle-même. Ainsi, le lisinopril, dans l'étude EURO-DIAB, n'a pas démontré d'effet sur « l'incidence » de la rétinopathie diabétique mais a entraîné une réduction significative de la « progression » de la rétinopathie diabétique [27]. Ce bénéfice était aussi observé chez des patients diabétiques de type 1 normotendus [27]. Le candésartan, étudié chez des patients diabétiques de type 1 et 2, a permis une réduction de l'incidence de la rétinopathie diabétique de 18 % ($p = 0,0508$) mais pas d'action sur la progression de la rétinopathie [28]. Dans l'étude RASS, la progression de la rétinopathie diabétique a été observée dans 38 % des cas dans le groupe placebo versus 25 % dans le groupe traité par énalapril ($p = 0,02$) et 21 % dans le groupe traité par losartan ($p = 0,008$) [29].

■ EN PRATIQUE

La tension artérielle doit être contrôlée chez tout patient diabétique. Le Royaume-Uni conseille aux patients diabétiques d'avoir une tension artérielle inférieure à 140–80 mmHg. L'American Diabetes Association ainsi que le National Health Institute américain considèrent qu'une tension artérielle inférieure à 130–80 mmHg est préférable pour les patients diabétiques [30]. Il semble que les traitements anti-hypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (lisinopril, énalapril) ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (candésartan, losartan), présentent une efficacité supérieure aux autres hypotenseurs dans le cadre de la rétinopathie diabétique.

■ Équilibre lipidique

■ DYSLIPIDÉMIE ET ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

Le rôle des lipides dans la survenue et la progression de la rétinopathie ou maculopathie diabétiques est moins évident que ne le sont ceux de l'hyperglycémie ou de l'hypertension artérielle [31]. Les études donnent parfois des résultats discordants. L'hypertriglycéridémie est associée à un risque supérieur de progression de la rétinopathie diabétique chez les sujets diabétiques de type 1 (risque relatif [RR] = 2,30) [32]. Le DCCT retrouve une association statistiquement significative entre l'incidence de l'OM et les taux sériques de *low density lipids* (LDL) ou du rapport cholestérol total/*high density lipoprotein* (HDL) chez des sujets diabétiques de type 1 [33]. Dans cette étude, l'impact de l'hypertriglycéridémie ou de l'hypo-HDL n'est plus significatif après ajustement avec l'âge, le sexe, le tabac ou l'ancienneté du diabète. Plus récemment, aucune relation n'a été retrouvée, chez des sujets diabétiques de type 1, entre les taux sériques de cholestérol total ou de LDL [34]. Dans l'étude ADVANCE, aucune relation n'a été retrouvée entre de basses valeurs de HDL sérique et la survenue de complications microvasculaires rétinienne chez des patients diabétiques de type 2 [35]. Cependant les auteurs concluent que, du fait du retentissement rénal et cardiovasculaire majeur des dyslipidémies chez le patient diabétique, un traitement hypolipémiant est nécessaire [30].

■ PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES

Les statines permettent de réduire les taux sériques de cholestérol LDL. Leur efficacité dans la réduction des accidents macrovascu-

laire chez le patient diabétique a été démontrée. Au niveau ophthalmologique, l'atorvastatine a permis une réduction de l'OM chez des patients diabétiques de type 2 avec une réduction significative de l'incidence des exsudats durs [36]. Cette association n'est pas retrouvée par Klein et al. avec une absence de corrélation entre les traitements par statines et l'incidence des complications microvasculaires rétinienne [34].

Les récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes (*peroxisome proliferator-activated receptor* [PPAR]) sont des récepteurs régulant des gènes impliqués dans le métabolisme glycémique et lipidique. Ils interviennent dans la sensibilité cellulaire à l'insuline et l'homéostasie lipidique [37]. La rosiglitazone ou la pioglitazone, appartenant à la famille des thiazolidendiones, sont des agonistes des PPAR- γ . Ils sont prescrits en monothérapie ou en association avec les antidiabétiques oraux ou l'insuline chez les diabétiques de type 2. Cependant, leur utilisation est actuellement débattue du fait de leurs effets secondaires. Une association entre cancer de la vessie et prescription de pioglitazone au long cours a été suspectée [38]. L'utilisation de la rosiglitazone a été restreinte du fait d'une potentielle augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Enfin, les thiazolidendiones, déjà connus pour occasionner des œdèmes des membres inférieurs, pourraient générer des OM ou pérenniser des OM préexistants [39]. Cependant, cet effet serait transitoire avec disparition de l'OM et amélioration de l'acuité visuelle lors de l'arrêt du traitement par glitazone [40]. D'autres auteurs ne retrouvent pas de facteurs de risque maculaires liés à cette utilisation [41]. Actuellement, la question des thiazolidendiones dans l'OM reste en suspens.

Les fibrates sont aussi des agonistes de la PPAR- γ mais leur action principale est le contrôle lipidique. L'action des fibrates sur la microcirculation rétinienne est encore mal connue. Différentes hypothèses sont avancées telles que l'inhibition de la voie du VEGF, la prévention de l'apoptose des cellules endothéliales vasculaires, ou des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes [12]. L'étude Fenofibrate Intervention And Event Lowering In Diabetes (FIELD) a démontré un effet bénéfique des fénofibrates, chez les sujets diabétiques de type 2, dans la réduction des complications microvasculaires rétinienne [42]. Une diminution de l'incidence de l'OM ainsi que de la nécessité d'un traitement maculaire par laser a été observée dans cette population [42]. L'effet des fénofibrates semble être indépendant de la glycémie, de la tension artérielle et du contrôle lipidique initial [25]. L'étude ACCORD confirme l'effet bénéfique des fénofibrates chez les diabétiques de type 2 avec 6,5 % de progression de la rétinopathie diabétique chez les patients traités versus 10,2 % chez ceux recevant un placebo [43]. Plus récemment, l'étude MacuFen n'a pas retrouvé de différence en termes de volume maculaire et d'épaisseur maculaire chez des patients diabétiques ayant un OM traité quotidiennement par acide fénofibrique ou placebo [44]. Cependant, les auteurs estiment que la puissance de leur étude est insuffisante pour permettre la détection d'une différence entre les deux groupes.

■ EN PRATIQUE

Le contrôle du métabolisme lipidique chez le sujet diabétique est nécessaire, surtout en vue de réduire les complications macrovasculaires. Le premier traitement prescrit est en général une statine [45]. Les complications microvasculaires rétinienne sont limitées surtout grâce à l'utilisation des fénofibrates dont le mécanisme d'action serait indépendant de l'effet antilipidique [45]. Le Royaume-Uni préconise un taux de cholestérol total inférieur à 4 mmol/L et un taux de LDL inférieur à 2 mmol/L. L'American Diabetes Association préconise un taux de LDL inférieur à 100 mg/dL, une triglycéridémie inférieure

à 150 mg/dL et un taux de HDL supérieur à 40 mg/dL chez l'homme et 50 mg/dL chez la femme.

Consommation de tabac

La consommation de tabac est un facteur de risque cardiovasculaire bien connu. C'est aussi un facteur de risque de survenue d'un OM chez les patients diabétiques de type 2 [46] et de type 1 [47]. Chez le patient diabétique de type 1, le tabac est associé à un risque accru de progression de la rétinopathie diabétique.

Autre thérapeutique médicamenteuse systémique

■ 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 néovascularisation rétinienne. L'activation de la PKC est responsable d'une déphosphorylation du récepteur β du PDGF conduisant à une apoptose péricytaire et à une augmentation des capillaires acellulaires. La PKC provoque une phosphorylation des occludines composant les jonctions serrées des cellules endothéliales vasculaires aboutissant à leur désassemblage et à 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. Une inhibition sélective permet d'en diminuer les effets secondaires.

La ruboxistaurine ou RBX (LY333531, Lilly Research Laboratories, Indianapolis, États-Unis) est un inhibiteur sélectif de l'isoforme β de la PKC. Elle est administrée per os de façon quotidienne. La RBX a été étudiée dans l'OMD. Deux études de phase 3 randomisées, en double insu contre placebo (PKC-DRS et PKC-DRS2), ont tout d'abord montré que l'administration de RBX à 32 mg/jour permettait une réduction de près de 50 % de la survenue d'une baisse d'acuité visuelle chez les patients diabétiques (9,1 % dans le groupe placebo versus 5,5 % dans le groupe RBX). La réduction de ce risque était évidente dans le groupe des patients présentant un OMD [48]. Des diminutions de la progression de l'OM et de la fréquence des lasers maculaires étaient aussi notées dans les groupes traités par RBX. L'étude PKC-DMES, évaluant la RBX versus placebo chez des patients diabétiques présentant un OM situé à plus de 300 μ m de la fovéa, a conclu à une possible diminution de la baisse d'acuité visuelle liée à l'évolution de l'OMD dans le groupe RBX [49]. Deux nouvelles études ont été publiées en 2013 : MBDL et MBCU [50]. Ces études de phase 3, randomisées en double insu, ont comparé durant 3 ans, les résultats visuels de patients ayant un OMD, traités quotidiennement par placebo ou par 32 mg de RBX. Les résultats de ces deux études regroupant 1 028 patients ont montré qu'une baisse d'acuité visuelle de plus de 15 lettres persistant plus de 6 mois survenait dans 4,4 % des cas dans le

groupe placebo versus 2,3 % dans le groupe RBX ($p = 0,069$). Aucune différence entre les deux groupes n'a été notée quant aux critères anatomiques (épaisseur maculaire en OCT, présence de logettes fovéolaires, nécessité d'un laser maculaire). Du fait des résultats plus mitigés des dernières études cliniques, l'efficacité de la RBX dans les rétinopathie et maculopathie diabétiques reste très incertaine.

■ AUTRES THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES SYSTÉMIQUES

De nouvelles stratégies sont en cours d'exploration dans le traitement de l'OMD [51]. Les cibles sont variées et découlent de la physiopathologie des complications rétinienues diabétiques. Ainsi, sont évaluées, du point de vue systémique [51] :

- les inhibiteurs de l'angiopoïétine 2 : les angiopoïétines 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'angiopoïétine 2, présente chez les modèles animaux diabétiques, est responsable d'une augmentation de la perméabilité vasculaire rétinienne. Des études de phase 2 sont en cours dans l'OMD avec un inhibiteur de l'angiopoïétine 2 s'administrant par voie sous-cutanée ;

- des inhibiteurs des chimiokines MCP-1, administrés par voie orale, sont aussi en cours d'étude de phase 2. 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 fait l'objet d'études de phase 2 dans l'OMDS. Son administration orale permettrait de réduire la perméabilité vasculaire en agissant au niveau des jonctions cellulaires serrées ;

- la minocycline, tétracycline de seconde génération, est aussi 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.

Conclusions

Les facteurs systémiques sont à considérer et à équilibrer en cas d'OMD. Le contrôle de la glycémie ainsi que celui de la tension artérielle, dans les limites requises par les sociétés savantes, sont indispensables dans le but de maîtriser la progression de la rétinopathie ou de la maculopathie diabétiques. Chez les patients diabétiques présentant une dyslipidémie, un traitement par fénofibrate est conseillé [52]. Un contrôle glycémique, tensionnel ou lipidique, trop strict (HbA1c inférieure à 6 % et tension artérielle systolique inférieure à 120 mmHg par exemple) ne présenterait pas de bénéfices supplémentaires en termes de développement et de progression de la maculopathie œdémateuse ou en termes d'acuité visuelle [52].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] The relationship of glycemic exposure (HbA1C) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995 ; 44 : 968-83.
- [2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53.
- [3] Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 381-9.
- [4] Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications* 2004 ; 18 : 211-5.

- [5] Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008 ; 115 : 1859-68.
- [6] Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII : the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 497-503.
- [7] Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 63-70.
- [8] LeCaire TJ, Palta M, Klein R, et al. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes : comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 631-7.
- [9] Fullerton B, Jettler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 2 : CD009122.
- [10] White NH, Sun W, Cleary PA, et al. ; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus : 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126 : 1707-15.
- [11] Miao F, Chen Z, Genuth S, et al. Evaluating the role of epigenetic histone modifications in the metabolic memory of type diabetes. *Diabetes* 2014 ; 63 : 1748-62.
- [12] Lingam G, Wong TY. Systemic medical management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013 ; 20 : 301-8.
- [13] Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997 ; 46 : 271-86.
- [14] Davis MD, Beck RW, Home PD, et al. Early retinopathy progression in four randomized trials comparing insulin glargine and NPH [corrected] insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007 ; 115 : 240-3.
- [15] Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, et al. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. *Transplantation* 2008 ; 86 : 1762-6.
- [16] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 193-203.
- [17] Haefliger IO, Meyer P, Flammer J, Lusher TF. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulating : a new concept in ophthalmology ? *Survey of Ophthalmology* 1994 ; 39 : 123-32.
- [18] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ* 1998 ; 317 : 703-13.
- [19] Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. ; UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus : UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004 ; 122 : 1631-40.
- [20] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes : an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 419-30.
- [21] Gupta A, Raman R, Kulothungan V, Sharma T. Association of systemic and ocular risk factors with neurosensory retinal detachment in diabetic macular edema : a case-control study. *BMC Ophthalmol* 2014 ; 9 : 14-47.
- [22] Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes : prospective cohort study. *BMJ* 2008 ; 337 : a918.
- [23] Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema : pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009 ; 54 : 1-32.
- [24] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1565-76.
- [25] Ockrim Z, Yorston D. Managing diabetic retinopathy. *BMJ* 2010 ; 341 : c5400.
- [26] Marin Garcia PJ, Marin-Castaño ME. Angiotensin II-related hypertension and eye diseases. *World J Cardiol* 2014 ; 6 : 968-84.
- [27] Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1998 ; 351 : 28-31.
- [28] Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 1385-93.
- [29] Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 40-51.
- [30] Kiire CA, Porta M, Chong V. Medical management for the prevention and treatment of diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol* 2013 ; 58 : 459-65.
- [31] Lim LS, Wong TY. Lipids and diabetic retinopathy. *Expert Opin Biol Ther* 2012 ; 12 : 93-105.
- [32] Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekherra A, et al. Serum triglycerides are predictive factor for the development and the progression of complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2004 ; 30 : 43-51.
- [33] Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, et al. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004 ; 53 : 2883-92.
- [34] Klein BE, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum lipids and proliferative diabetic retinopathy and macular edema in persons with long-term type 1 diabetes mellitus : The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2015 ; 133 : 503-10.
- [35] Morton J, Zoungas S, Li Q, et al. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy : results of the ADVANCE study. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 2201-6.
- [36] Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 137 : 675-82.
- [37] Escher P, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors : insight into multiple cellular functions. *Mutat Res* 2000 ; 448 : 121-38.
- [38] Azar S, El-Mollayess GM, Al Shaar L, et al. Impact of thiazolidinediones on macular thickness and volume in diabetic eyes. *Can J Ophthalmol* 2013 ; 48 : 312-6.
- [39] Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012 ; 172 : 1005-11.
- [40] Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006 ; 26 : 562-70.
- [41] Tatti P, Arrighini F, Longobardi A, et al. Retrospective analysis of rosiglitazone and macular oedema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 2008 ; 28 : 327-32.
- [42] Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 1687-97.
- [43] The ACCORD Study Group ; ACCORD Eye Study Group. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 233-44.
- [44] Massin P, Peto T, Ansquer JC, Aubonnet P, MacuFEN Study Investigators FT. Effects of fenofibrate on diabetic macular edema : the MacuFen study. *Ophthalmic Epidemiol* 2014 ; 21 : 307-17.
- [45] Valensi P, Picard S. Lipids, lipid-lowering therapy and diabetes complications. *Diabetes Metab* 2011 ; 37 : 15-24.
- [46] Kamoi K, Takeda K, Hashimoto K, et al. Identifying risk factors for clinically significant diabetic macula edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2013 ; 9 : 209-17.
- [47] Kramer CK, de Azevedo MJ, da Costa Rodrigues T, et al. Smoking habit is associated with diabetic macular edema in Type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* 2008 ; 22 : 430.
- [48] The PKC-DRS2 Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 2221-30.
- [49] PKC-DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema : thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007 ; 125 : 318-24.
- [50] Sheetz MJ, Aiello LP, Davis MD, et al. MBDL and MBCU Study Groups. The effect of the oral PKC β inhibitor ruboxistaurin on vision loss in two phase 3 studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 ; 54 : 1750-7.
- [51] Das A, McQuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema : pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1375-94.
- [52] Chew E, Davis MD, Danis R, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes : the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 2443-51.



LASER ET ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

F. FAJNKUCHEN

L'essentiel

- ▶ Les indications de laser ont considérablement évolué au cours de ces dernières années.
- ▶ Le laser reste le traitement de première intention des œdèmes focaux extracentraux, 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 intravitréennes.
- ▶ À chaque fois qu'un traitement par laser est instauré, il convient toujours de se prémunir des effets secondaires de ce type de traitement (au premier rang desquels vient l'élargissement des cicatrices) en utilisant des paramètres de traitement peu agressifs et en veillant à ne pas appliquer d'impacts au sein d'une zone dite « sanctuaire » de 1 diamètre papillaire centrée sur la fovéa.

La photocoagulation au laser, à la suite des travaux de l'ETDRS [1], 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 photocoagulation laser reste le traitement de référence des OM extracentraux, 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 PASCAL®, laser micropulse, laser NAVILAS®. Dans cette synthèse, nous rappelons les indications et résultats du laser dans l'OMD et faisons le point sur les nouveaux lasers.

Mécanismes d'actions

Le mécanisme d'action par lequel le laser est efficace sur l'OMD est incomplètement élucidé. La réduction de l'œdème par la réalisation d'un grid maculaire, sans traitement focal des micro-anévrysmes, semble confirmer que les voies d'action du laser sont multiples et que la photocoagulation a un effet direct sur la rétine indépendant de l'effet médié par l'occlusion des lésions microvasculaires.

Différents facteurs pourraient intervenir dans cette efficacité : l'occlusion des micro-anévrysmes à l'origine des diffusions, l'auto-régulation des débits vasculaires rétinien conséquence d'une destruction d'une partie des tissus rétinien par la photocoagulation, l'amélioration de l'oxygénation rétinienne après laser, l'apparition de modifications biochimiques au sein de l'épithélium pigmentaire favorisant la résolution de l'œdème, etc. [2, 3].

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 microvasculaires et les zones d'épaississement de la rétine à traiter.

On utilise le plus souvent une longueur d'onde verte, soit à partir de laser argon vert traditionnel (514 nm), soit le plus souvent actuellement avec un laser YAG (*yttrium aluminium garnet*) doublé (532 nm).

Deux stratégies de traitement peuvent être mises en œuvre au cours d'une photocoagulation, et elles sont souvent associées l'une à l'autre :

- soit traiter directement les zones de fuite : micro-anévrysmes et AMIR, c'est l'objet du laser focal. Cette occlusion est un processus lent, s'installant le plus souvent en plusieurs semaines ou mois ;

- soit un traitement diffus de la zone d'épaississement rétinien, sans cibler les lésions microvasculaires qui diffusent : c'est la photocoagulation en grid.

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 : l'ETDRS modifié (mETDRS) et le *mild macular grid* (MMG) laser (tableau 8-13).

En pratique, le protocole mETDRS traite, au sein d'un œdème, les zones d'épaississement de la rétine (traitement en grid) et les micro-anévrysmes (traitement focal), tandis que la méthode MMG réalise un grid plus diffus et plus espacé sur l'ensemble de la macula, sans traiter les micro-anévrysmes (pas de traitement focal). Une étude a comparé, dans l'OM central, les deux techniques et a montré que le mETDRS est plus efficace sur le plan anatomique que le MMG, mais sans différence sur l'acuité visuelle [4].

Actuellement, compte tenu de l'existence de traitements pharmacologiques pour traiter les OMD centraux, et de l'effet potentiellement délétère pour la fonction visuelle de faire des impacts à proximité de la fovéa, de nombreux spécialistes recommandent de ne pas faire de laser au sein d'une zone d'un diamètre papillaire centré sur la fovéa.

Deux questions font l'objet de débats : faut-il guider le traitement par l'angiographie à la fluorescéine (AF) ou par l'OCT ? Et faut-il traiter focalement les micro-anévrysmes ou peut-on se contenter de ne réaliser qu'une photocoagulation en grid sur les zones d'œdème ?

Dans une étude parue en 2011, Gallego-Pinazo et al. n'ont pas trouvé de différence significative en termes d'amélioration de

Tableau 8-13 – Technique des traitements mETDRS et *mild macular grid* (MMG).

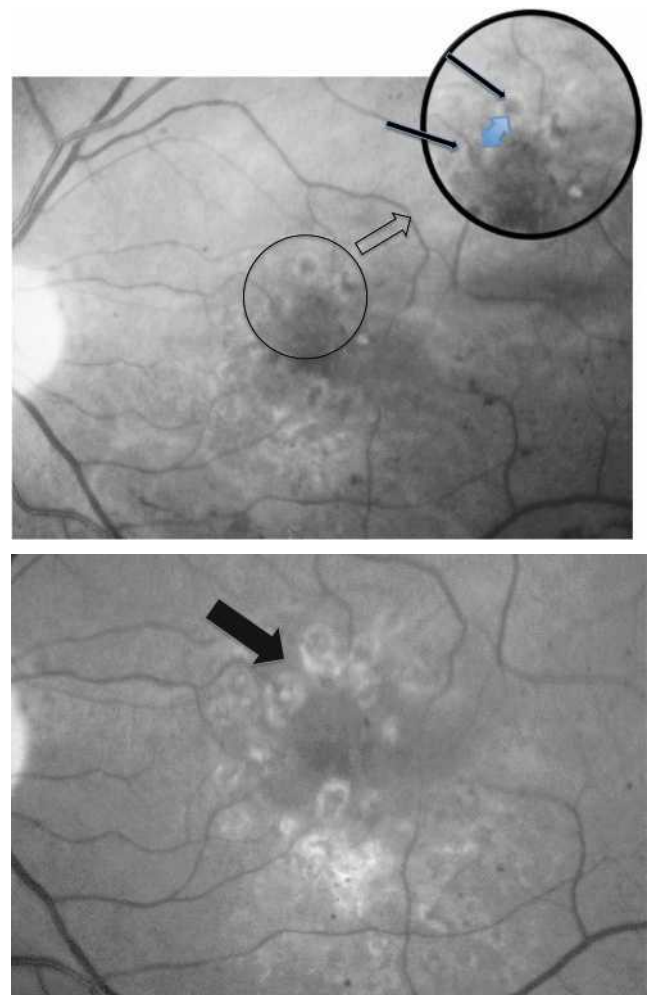
	mETDRS	MMG
Traitement focal directement ciblé sur une lésion	Traiter les micro-anévrismes présents au sein des zones d'œdème et situé de 500 à 3 000 μ du centre	Le traitement est plus diffus, plus doux en puissance, et est réalisé sur l'ensemble de la macula dans des zones épaissies et non épaissies
Changement de couleur des micro-anévrismes	Pas requis, mais couleur blanc-gris de la rétine au contact du micro-anévrisme	Les micro-anévrismes ne sont pas directement traités
Taille du spot pour le traitement focal	50 μ	Pas de traitement focal
Durée du traitement pour chaque spot pour le traitement focal	50 à 100 ms	Pas de traitement focal
Traitement en grid	Sur l'ensemble des zones de diffusion et d'ischémie	Sur l'ensemble de la région maculaire, y compris les zones non épaissies
Étendue susceptible d'être traitée	De 500 à 3 000 μ du centre en nasal, supérieur et inférieur, et jusqu'à 3 500 μ en temporal Pas de traitement au sein de 500 μ centraux	De 500 à 3 000 μ du centre en nasal, supérieur et inférieur, et jusqu'à 3 500 μ en temporal Pas de traitement au sein de 500 μ centraux
Taille des spots	50 μ	50 μ
Durée	50 à 100 ms	50 à 100 ms
Visibilité de l'impact sur la rétine	À la limite de la visibilité (gris clair)	À la limite de la visibilité (gris clair)
Espacement entre les impacts	Espacement de deux tailles d'impact entre deux impacts	200 à 300 impacts répartis sur l'ensemble de la zone traitée (soit deux à trois impacts d'intervalle)

l'acuité visuelle et de réduction de l'épaisseur rétinienne centrale selon que le traitement soit guidé par l'AF ou l'OCT [5]. Toutefois, une étude récente suggère que le nombre d'impacts réalisés est moins important lorsque l'on guide le traitement par AF plutôt que par OCT [6].

Faut-il traiter les micro-anévrismes ? L'occlusion des micro-anévrismes n'est pas toujours aisée : ils sont de petite taille, pas toujours faciles à repérer au fond d'œil et leur ciblage peut être difficile surtout si le patient bouge. Au total, avec le laser conventionnel, le taux d'occlusion des micro-anévrismes n'est que de 70 %. De plus, de nombreux auteurs soulignent que l'application de photocoagulation en quinconce pourrait à elle seule apporter un résultat suffisant sur l'œdème. Cependant, d'autres auteurs considèrent qu'il existe un certain nombre d'avantages à photocoaguler directement les micro-anévrismes. Une plus grande efficacité anatomique pourrait être observée après occlusion des micro-anévrismes, ainsi qu'une diminution du besoin en retraitement [7]. Dans ce cas, l'utilisation d'un laser jaune avec une meilleure absorption par l'hémoglobine pourrait être préférable.

Effets secondaires

Malgré les évolutions de la technique, la photocoagulation reste une technique invasive. Un des effets secondaires les plus fréquents de la photocoagulation est la tendance à l'élargissement des cicatrices avec le temps (fig. 8-79). 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 paracentraux, baisse de la vision centrale, troubles de la vision de la couleur, diminution de la sensibilité aux contrastes. Schatz et al. rapportent, dans une série de patients avec un OMD traité par laser, qu'un élargissement des cicatrices atteignant la région centrale survient dans 11 cas sur 2013 et est à l'origine de baisse de la vision centrale [8]. Maeshima et al. constatent un élargissement moyen de 12,7 % par an des cicatrices de laser au pôle postérieur. La

**Fig. 8-79 Photocoagulation maculaire.**

a. Impacts fortement dosés, de trop grand diamètre et insuffisamment espacés (intervalle d'un impact entre deux impacts, image agrandie, flèche bleue). b. Sur le contrôle, 9 mois après le précédent cliché, on constate une extension des cicatrices qui ont tendance à devenir jointives.

a
b

présence de ces complications a poussé à utiliser des paramètres de traitement moins agressifs (mETDRS, laser infralimaires, etc.) [9].

D'autres effets secondaires sont moins fréquents comme une fibrose sous-rétinienne et le développement de néovaisseaux sous-rétiniens sur les cicatrices de photocoagulation. En effet, si les impacts atteignent la membrane de Bruch, ils peuvent favoriser la survenue de membrane néovasculaire d'origine choroïdienne, développée sur la cicatrice de photocoagulation. Ces complications sont favorisées par l'utilisation d'impacts de petites dimensions avec des puissances élevées. Des impacts fovéolaires accidentels sont également possibles ; l'étape de repérage des zones à traiter doit donc être méticuleuse pour éviter ce type de complications.

Laser et œdème maculaire diabétique extracentral

Le laser reste le traitement de première intention de tout OM focal extracentral, menaçant la fonction visuelle, c'est-à-dire répondant à la définition d'un OM cliniquement significatif tel que caractérisé par le groupe de l'ETDRS, et ce quel que soit le

niveau d'acuité visuelle. Cet œdème focal, extracentral, se présente de façon stéréotypée sous la forme d'une zone d'épaississement rétinien entourée d'une couronne d'exsudats, centrée par des micro-anévrysmes à l'origine des phénomènes de diffusion (fig. 8-80).

L'ETDRS est la première étude à avoir suggéré l'intérêt de ce traitement dans l'OM focal extracentral [1]. Les recommandations de l'ETDRS restent appropriées et il n'y a pas, à ce jour, de nouvelles recommandations pour traiter l'OM non central [10], même s'il convient d'utiliser des paramètres de traitement moins intenses (mETDRS) que ceux utilisés dans les protocoles initiaux.

En 2009, une étude du DRCRnet a confirmé que le laser (avec la technique mETDRS) restait le traitement de première intention dans ce type d'œdème, permettant de maintenir les patients à un bon niveau d'acuité visuelle (supérieur à 20/25 dans 75 % des cas 1 an après le traitement) [11].

Le traitement de l'OM extracentral associe un traitement focal à un traitement en grid. Les impacts sont placés de façon focale sur les anomalies microvasculaires (AMIR et micro-anévrysmes). On applique en général un à trois impacts sur chacune de ces anomalies avec une puissance juste au-dessus du seuil de visibilité, entraînant un aspect gris autour du micro-anévrysme (il n'est pas nécessaire de blanchir la lésion). À ce traitement focal est associé un traitement en grid, avec impacts disposés en quinconce sur l'ensemble de la zone épaissie. Compte tenu du risque sur la fonction visuelle de réaliser des impacts trop proches du centre et de

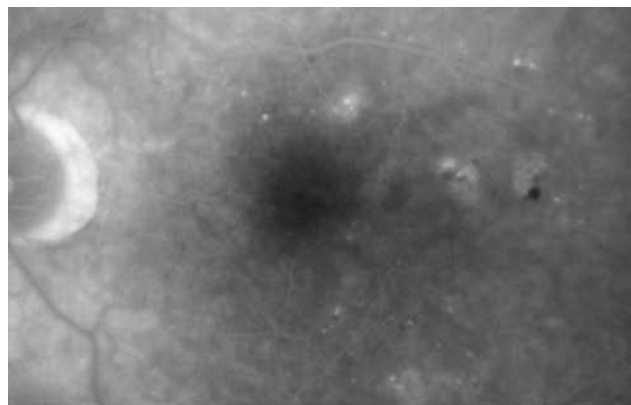
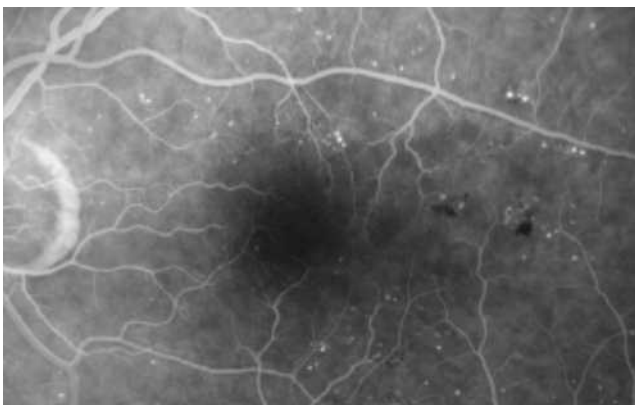
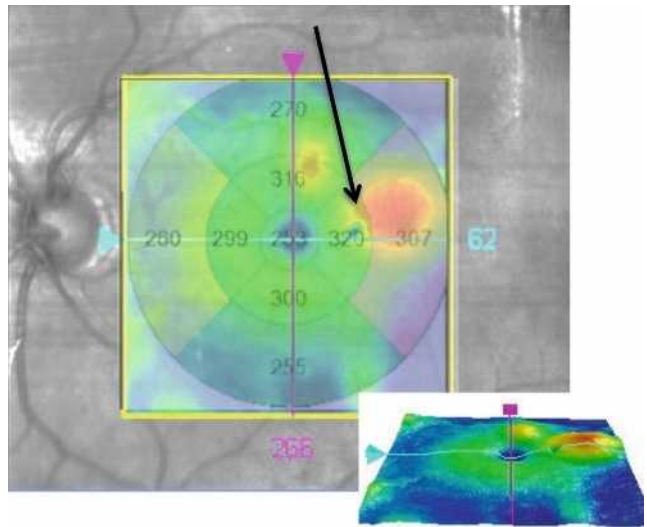
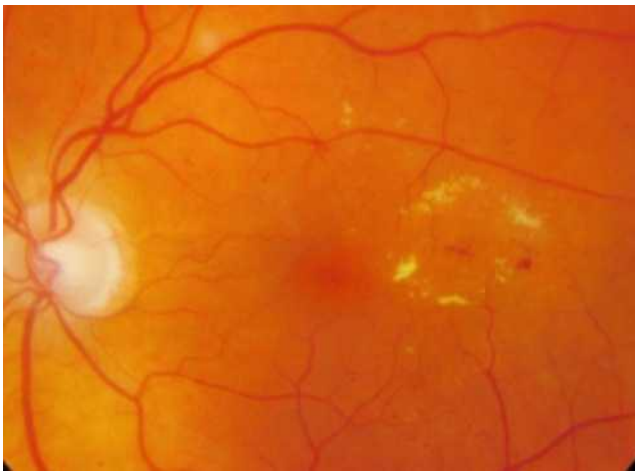


Fig. 8-80 Zone d'œdème focal extracentral avec exsudats et micro-anévrysmes (a).

L'OCT montre l'épaississement maculaire et la cartographie confirme qu'une partie de l'œdème siège à moins de 1500 µm du centre (œdème présent en partie au sein du cercle concentrique interne de la cartographie : flèche noire) (b). L'angiographie confirme la présence de micro-anévrysmes qui diffusent (c et d).

a | b
c | d

la disponibilité récente d'agents pharmacologiques pour traiter les OM centraux, il convient de ne pas réaliser d'impact au sein d'une zone dite « sanctuaire », correspondant à un territoire d'un diamètre papillaire centré sur la fovéa (fig. 8-81).

L'efficacité du traitement est jugée 4 mois après le laser ; l'OCT permet alors de vérifier la réussite du traitement et les clichés en autofluorescence permettent de vérifier que les impacts de laser ont été bien positionnés (eFig. 8-21). En cas de traitement incomplet, il est légitime de renouveler le traitement. Une à deux séances espacées de 4 mois suffisent dans la très grande majorité des cas à traiter l'œdème. Le résultat est favorable dans 80 à 100 % des cas, mais une récurrence de l'œdème focal n'est pas exceptionnelle.

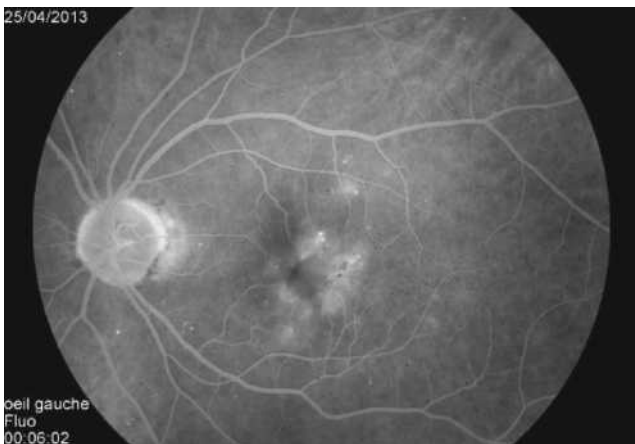
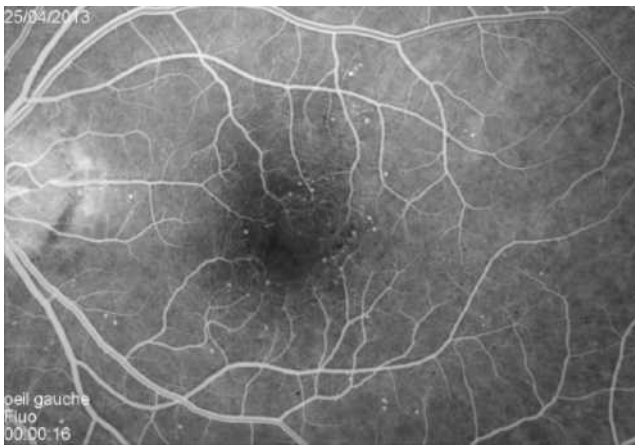
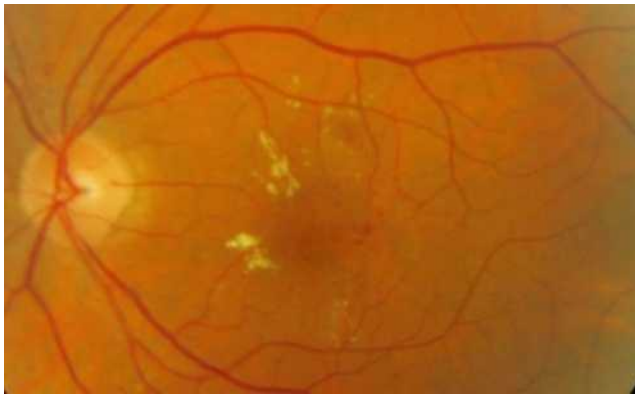


Fig. 8-81 Œdème maculaire avec exsudats.

Cliché couleur (a). Exsudats disposés en couronne autour de la fovéa. L'angiographie montre la présence de micro-anévrysmes à l'origine des phénomènes de diffusion (b et c). Les micro-anévrysmes siègent au sein de la zone sanctuaire d'un diamètre papillaire centré sur la fovéa. Ils ne sont pas accessibles au traitement laser.

Laser et œdème maculaire diabétique central

■ INDICATIONS

L'arrivée des traitements pharmacologiques a totalement modifié nos indications en matière de traitement de l'OM central.

Les études ont successivement montré que :

- même si le laser pouvait, dans un nombre non négligeable de cas, améliorer l'acuité visuelle des patients traités, ce bénéfice visuel s'installait lentement ;

- sur le plan anatomique et fonctionnel, en cas d'OMD central, les résultats obtenus avec le laser étaient inférieurs à ceux observés après IVT ;

- il n'y avait pas de bénéfice sur le plan visuel à associer, en première intention, laser conventionnel et IVT, et les résultats obtenus étaient même inférieurs à ceux observés avec des IVT en monothérapie.

Au total, en cas d'OMD central, il convient de réaliser en première intention des IVT en monothérapie. Le laser ne doit être réalisé que secondairement et uniquement en cas de persistance, après 6 mois de traitement par IVT, de zones résiduelles d'œdème. Le laser peut être alors réalisé sur ces zones d'épaississement rétinien persistant.

■ ÉTUDES

LASER EN PREMIÈRE INTENTION SUR UN ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE CENTRAL (tableau 8-14)

L'ETDRS, étude qui date maintenant de près de 30 ans, a été la première étude prospective à avoir démontré la pertinence d'un traitement par laser dans la prise en charge de l'OMD [1]. Cette étude a montré que la photocoagulation focale et en grid était efficace pour réduire la fréquence des baisses d'acuité visuelle sévères : après 3 ans de suivi, 12 % des patients du groupe traité avaient une baisse d'acuité visuelle supérieure à 3 lignes, versus 24 % dans le groupe contrôle, soit une diminution du risque de 50 %. À la suite de cette étude, il était largement admis que le laser permettait d'éviter une perte d'acuité visuelle importante mais que les gains d'acuité visuelle étaient rares : seuls 17 % des patients ont présenté un gain d'acuité visuelle au terme du suivi et 3 % ont présenté un gain de plus de 3 lignes. Cependant, l'étude avait tendance à minimiser le potentiel de gain d'acuité visuelle, car la majorité des patients avait un niveau d'acuité visuelle élevé à l'inclusion et ne pouvait donc pas, par nature, avoir un gain important (effet plafond).

En 2008 est publiée la plus large cohorte de patients traités par laser depuis l'ETDRS [12, 13]. Les conclusions de cette étude, réalisée par le DRCRnet, ont montré, et probablement pour différentes raisons (critères d'inclusions différents, meilleure prise en charge des facteurs systémiques, modification des paramètres de traitement, etc.), que les résultats du laser sont meilleurs que ce que l'on pensait depuis l'ETDRS. En effet, dans cette étude, le gain d'acuité visuelle moyen à 3 ans est voisin de 5 lettres et à 2 ans, 32 % des patients ont un gain d'AV supérieur à 10 lettres. Cette étude montre que l'efficacité du laser sur l'acuité visuelle s'installe lentement (18 % des patients ont un gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 10 lettres à 4 mois, 32 % à 2 ans et 44 % à 3 ans) ; après 1 an de traitement, on ne constate souvent pas de gain d'acuité visuelle mais plutôt une stabilisation.

En 2010, une autre étude menée par le réseau DRCRnet a confirmé les données de 2008. En cas d'OMD impliquant le

a
b
c

Tableau 8-14 – Résultats visuels des groupes de patients traités par laser dans les principales études randomisées évaluant des traitements de l'OM.

Études	Gain moyen d'AV	Gain AV ≥ 2 lignes	Gain AV ≥ 3 lignes	Perte ≥ 3 lignes
ETDRS [1]			3 % à 3 ans	24 % à 3 ans
DRCRnet, 2008 [12] DRCRnet, 2009 [13]	+ 1 lettre à 1 an + 5 lettres à 3 ans	31 % à 2 ans 44 % à 3 ans	18 % à 2 ans 26 % à 3 ans	14 % à 2 ans
DRCRnet, 2010 [14] DRCRnet, 2011 [15]	+ 3 lettres à 1 an + 3 lettres à 2 ans	28 % à 1 an 36 % à 2 ans	15 % à 1 an 18 % à 2 ans	8 % à 1 an 10 % à 2 ans
RESTORE [18]	+ 0,9 lettre à 1 an	15,5 % à 1 an	8,2 % à 1 an	8,2 % à 1 an
VIVID/VISTA [19, 33]	+ 0,2–1,2 lettre à 1 an + 0,9–0,7 lettre à 2 ans	19,5–25,8 % à 1 an 27,9–25 % à 2 ans	7,8–9,1 % à 1 an 13–12,1 % à 2 ans	9,1–10,6 % à 1 an 9,7–12,9 % à 2 ans
REVEAL [34]	+ 1,8 lettre à 1 an	13,3 % à 1 an	7,8 % à 1 an	7,8 % à 1 an

AV : acuité visuelle.

centre, un gain moyen de 3 lettres est constaté chez les patients traités par laser après 2 ans de suivi et 36 % des patients ont au moins un gain de 10 lettres [14, 15]. Les gains d'acuité visuelle chez les patients traités par laser ne sont donc pas exceptionnels, mais ils s'installent lentement.

En cas d'OM central traité par laser, le risque de baisse d'acuité visuelle à 3 ans reste cependant élevé, voisin de 15 %. Depuis qu'un meilleur contrôle de la glycémie et de la tension artérielle est devenu la base de la prise en charge d'un patient diabétique, le devenir visuel des patients s'est amélioré. Toutefois, les études récentes du DRCRnet soulignent que même avec un contrôle strict de la glycémie et de la tension artérielle, entre 12 et 13 % des patients avec atteinte fovéolaire et bénéficiant d'un traitement focal/grid perdent 10 lettres ETDRS ou plus après 2 à 3 ans de suivi.

Au final, des gains d'acuité visuelle sont communs après traitement par laser, mais ils s'installent lentement (sur 2 à 3 ans). Le traitement ne prévient pas, dans une proportion non négligeable de cas, la baisse importante de l'acuité visuelle.

ÉTUDES COMPARANT LE LASER AUX ANTI-VEGF

Les constatations concernant l'évolution des patients présentant un OMD central traités par laser ont ensuite été confirmées par les études comparant les anti-VEGF et le laser dans cette indication. Toutes ces études confirment que d'une part, le gain d'acuité visuelle après laser s'installe lentement et d'autre part, au terme d'une année de suivi, les résultats du laser sont en retrait par rapport aux évolutions sous anti-VEGF. Une récente méta-analyse a fait le point sur cette problématique [16].

Concernant les études ayant évalué le ranibizumab (RBZ) :

- dans l'étude READ-2, les patients ayant eu un traitement par laser, éventuellement répété au 3^e mois, ont une variation de leur acuité visuelle de –0,43 lettre au terme de 6 mois de suivi et aucun patient n'a un gain supérieur à 15 lettres versus + 7,24 lettres et 22 % dans le groupe RBZ [17] ;

- dans l'étude RESTORE, à 1 an, les résultats en termes d'acuité visuelle sont en faveur du RBZ puisque le gain d'acuité visuelle moyen obtenu avec ce dernier est de + 6,1 lettres versus + 0,8 lettre dans le groupe laser. En ce qui concerne les gains supérieurs ou égaux à 15 lettres, ils sont observés dans 22,6 % dans le groupe RBZ versus 8,2 % dans le groupe laser. De plus, le gain d'acuité visuelle dans le groupe RBZ s'installe rapidement dès les premiers mois, contrairement au laser [18] ;

- des constatations identiques sont retrouvées dans l'étude BOLT comparant laser et bécavizumab (BVZ) et dans les études VIVID/VISTA comparant laser et aflibercept (AFB) [19]. Dans l'étude BOLT, on constate une variation de l'acuité visuelle de –0,5 lettre à 2 ans dans le groupe laser (versus + 8,6 dans le groupe BVZ) ;

49 % des patients gagnent plus de 10 lettres et 100 % perdent moins de 15 lettres dans le groupe sous anti-VEGF contre 7 % et 86 % dans le groupe laser. Dans les études VIVID/VISTA, on observe également à 1 an que le laser fait moins bien que l'AFB, avec un gain sous laser compris entre 0,2 et 1,2 lettre contre un gain compris entre 10,5 et 12,5 dans les groupes sous AFB [19].

Enfin des études portant sur le RBZ et l'AFB comparés au laser ont montré des résultats inférieurs, en termes de sensibilité aux contrastes, du laser par rapport aux deux anti-VEGF [20, 21].

Au total, en cas d'OMD central, toutes les études confirment la supériorité du traitement par anti-VEGF en première intention par rapport au traitement par laser. Toutefois, en cas d'OM atteignant la région centrale, dû principalement à des diffusions à partir de micro-anévrismes accessibles au laser, le traitement par laser peut être efficace, mais son effet est lent et retardé (fig. 8-82).

TRAITEMENT COMBINÉ : LASER ET INJECTIONS INTRAVITRÉENNES

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 combiné 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 ? Plusieurs études ont évalué cette association.

Laser et IVT faite de façon concomitante ou rapprochée (≤ 1 mois)

L'étude RESTORE est la première à avoir comparé RBZ en monothérapie versus RBZ + laser. Cette association n'apporte pas de bénéfice ni en termes d'acuité visuelle, ni en termes anatomiques. Les acuités visuelles sont même meilleures dans le groupe monothérapie que dans le groupe combiné avec des niveaux de gain d'acuité visuelle respectifs (en lettres ETDRS) de + 6,1 versus + 5,9 à 1 an, de + 7,9 versus + 6,7 à 2 ans, et de + 8,0 versus + 6,7 à 3 ans. De même, les épaisseurs rétinienne centrales sont voisines tout au long du suivi avec par exemple à 1 an une réduction de l'épaisseur rétinienne centrale de –118 µ en cas de monothérapie et de –128 µ en cas de traitement combiné [18, 22, 23].

On constate toutefois une discrète diminution du nombre d'IVT nécessaires au cours des 2^e et 3^e années, avec 6,8 IVT en 2 ans dans le groupe monothérapie, versus 6 IVT dans le groupe traitement combiné.

De la même manière, une étude avec un effectif plus limité (trois groupes de 42 patients), l'étude READ-2 n'observe pas de bénéfice visuel à un traitement combiné IVT-laser et cela, quel que soit le moment de l'évaluation sur une période de 3 ans.

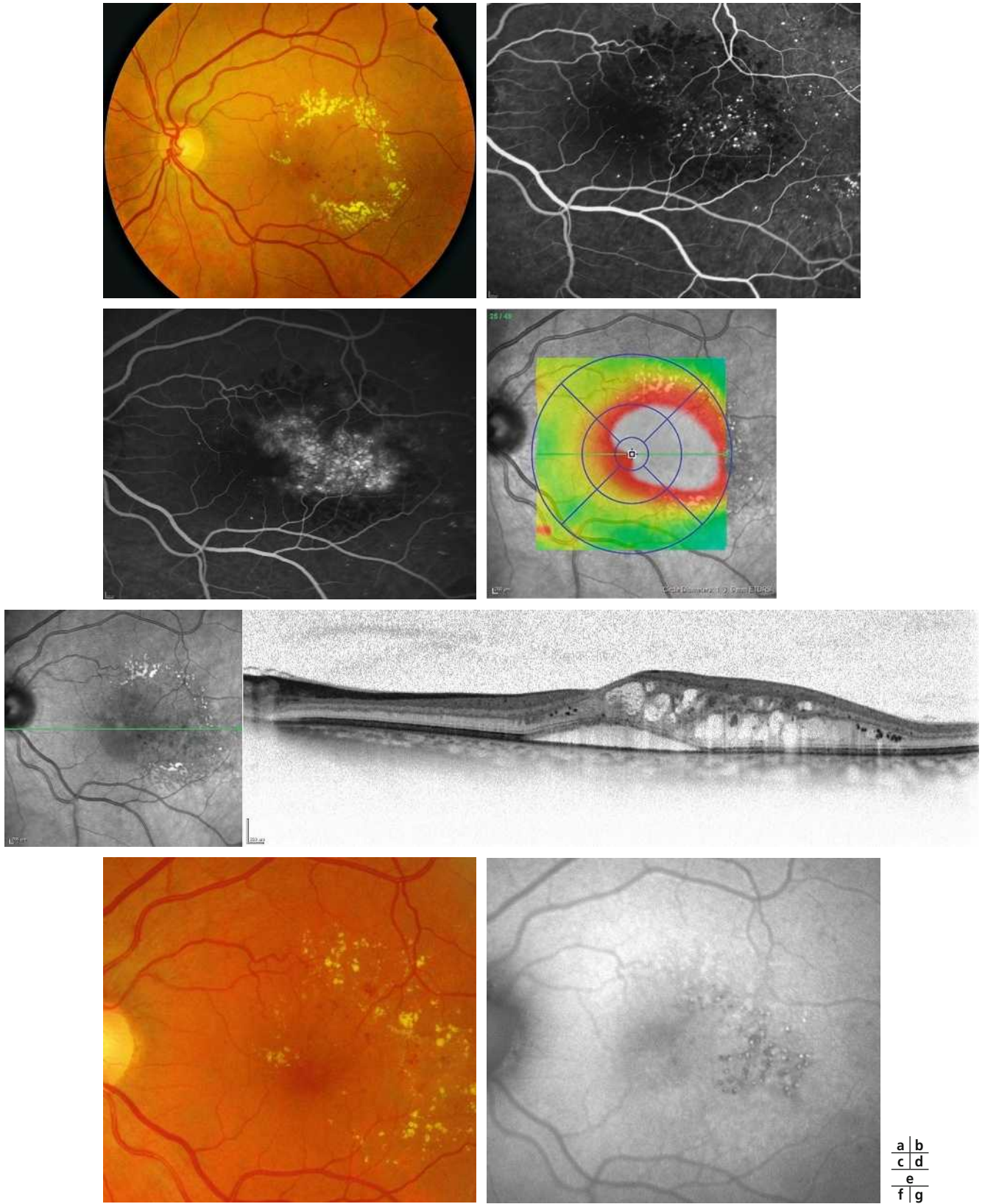


Fig. 8-82 Traitement par laser d'un œdème maculaire diabétique sévère, secondaire à des diffusions focales.

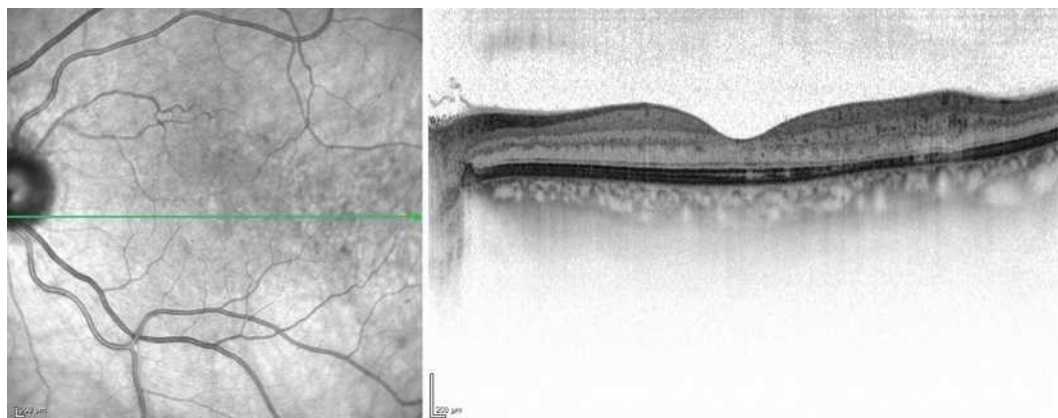
a. Cliché en couleurs : œdème à prédominance temporomaculaire, entouré d'une couronne d'exsudats lipidiques. L'acuité visuelle est de 0,6 Parinaud 3. b. Cliché artérioveineux de l'angiographie montrant les nombreux micro-anévrismes localisés en temporal de la macula, principaux responsables de l'œdème. c. Cliché tardif de l'angiographie : OM microkystique en nids d'abeilles à prédominance temporomaculaire. d. Cartographie maculaire montrant l'épaississement maculaire touchant la région centrale. e. Coupe OCT horizontale : épaississement rétinien prédominant en temporal du pôle postérieur, associé à de nombreux kystes intrarétiniens, dont un kyste central, et à un décollement séreux rétinien. f. Six mois après le traitement par laser : les exsudats se sont en partie résorbés. L'acuité visuelle s'est améliorée à 0,7 Parinaud 2. g. Cliché en autofluorescence objectivant les cicatrices de laser. Le laser a été appliqué à plus de 700 μ du centre de la macula, les micro-anévrismes plus proches du centre n'ont pas été traités.



Fig. 8-82 Traitement par laser d'un œdème maculaire diabétique sévère, secondaire à des diffusions focales. (suite)

h. On observe sur la coupe OCT une réduction de l'épaississement maculaire et une disparition du décollement séreux rétinien. Il persiste des kystes d'œdème intrarétinien. i. La cartographie maculaire montre une réduction majeure de l'épaississement rétinien. j. Quatre mois plus tard, le nombre des exsudats a encore diminué. k. La cartographie maculaire objective la poursuite de la réduction d'épaississement maculaire. l. Sur la coupe OCT, il ne persiste plus que quelques kystes intrarétiniens. m. Photographie couleur. Six mois plus tard, les exsudats ont complètement disparu. n. La cartographie maculaire montre une quasi-normalisation de l'épaisseur maculaire et du profil fovéolaire.

h | i
j | k
l
m | n



o |

Fig. 8-82 Traitement par laser d'un œdème maculaire diabétique sévère, secondaire à des diffusions focales. (suite)

(Clichés du Dr P. Massin.)

Ainsi au terme de 2 ans de suivi le gain d'acuité visuelle est de + 7,7 lettres dans le groupe monothérapie, versus 6,8 lettres dans le groupe traitement combiné. Après 3 ans de suivi, on note un peu plus d'IVT dans le groupe monothérapie que dans le groupe combiné mais cette différence n'est pas statistiquement significative au cours de la troisième année [24, 25].

En 2007, Lam et al. ont évalué l'intérêt d'un traitement séquentiel corticoïdes (triamcinolone) suivi, 1 mois après, d'une photocoagulation maculaire par rapport à un traitement par injection en monothérapie de corticoïdes. À nouveau, le traitement combiné n'apporte pas de bénéfice visuel par rapport à un traitement par monothérapie. Il semble toutefois prolonger l'effet anatomique asséchant du corticoïde. En effet, à 17 semaines, il existait une différence significative de variation de l'épaisseur rétinienne centrale entre traitement combiné et monothérapie. Cette différence n'était plus constatée au 6^e mois [26].

Au total, associer IVT et laser en première intention n'apporte aucun bénéfice visuel supplémentaire par rapport aux IVT en monothérapie.

Laser immédiat versus laser différé (réalisé au moins 6 mois après la première IVT)

Le protocole I du DRCRnet a eu pour but de déterminer l'intérêt d'associer du laser à des IVT de RBZ. Deux groupes de patients traités par RBZ ont été comparés : dans le premier groupe, les patients avaient obligatoirement du laser effectué à l'initiation du traitement (groupe IVT + laser immédiat) ; dans le second groupe, les patients pouvaient avoir du laser mais pas avant la 24^e semaine (groupe IVT + laser différé) [14]. Les résultats à 5 ans ont été récemment publiés et montrent que la réalisation de laser immédiat n'est pas bénéfique en termes d'acuité visuelle, voire même délétère, par rapport à la réalisation d'un traitement différé (différence de 2,6 lettres entre les deux groupes) [27]. Au terme de 5 ans de suivi, 56 % des patients n'ont pas eu besoin de laser complémentaire. Tout au long du suivi, sur les 5 ans, le niveau d'acuité visuelle était meilleure dans le groupe IVT + laser différé que dans le groupe laser immédiat. La différence entre les deux groupes était d'autant plus élevée que l'acuité visuelle initiale était inférieure à 4/10. De même, il n'y a pas eu de bénéfice à un traitement laser immédiat sur l'épaisseur rétinienne centrale. Le seul bénéfice retrouvé dans cette étude, à l'adjonction d'un traitement immédiat, a été de permettre de diminuer le nombre d'IVT avec un nombre médian inférieur de 4 IVT retrouvé dans le traitement laser immédiat.

Les auteurs attribuent la différence d'acuité visuelle entre les deux groupes au fait que soit les patients dans le groupe IVT + laser différé ont eu plus d'IVT en 5 ans (17 versus 13), soit le

laser, effectué de façon systématique à l'initiation du traitement, pourrait avoir entraîné des dégâts maculaires à l'origine d'altérations de la fonction visuelle.

Au total, la réalisation d'un traitement combiné associant laser et IVT, avec réalisation du laser dès l'initiation du traitement, n'apporte aucun bénéfice fonctionnel ou anatomique. Cela ne signifie pas pour autant qu'il ne faut plus réaliser de laser en cas d'OM initialement central. Il doit être effectué après 6 mois de traitement par IVT, lorsque persistant, à ce stade, des zones d'épaississement rétinien, et sous réserve que les impacts à effectuer soient réalisés en dehors d'une zone d'un diamètre papillaire centrée sur la macula.

I Nouveaux lasers

■ LASER PASCAL®

Le laser PASCAL® (*P*Attern *S*Canning *L*aser) est un laser récent, émettant des pulses de 532 nm et permettant de délivrer des impacts multiples appliqués en un seul coup de pédale. Il s'agit d'un modèle de laser semi-automatique à balayage. Un des intérêts majeurs de ce type de laser est de pouvoir minimiser le temps de délivrance de l'impact. Les impacts sont courts réduisant ainsi les effets thermiques nocifs. Les impacts peuvent être distribués sous forme de pulses de 10 ms à 1 000 ms, avec des intervalles de 10 ms. Cette diminution de la durée des impacts entraîne une diffusion thermique moindre (avec moins d'extension des cicatrices) et une sensation douloureuse moindre par rapport au laser conventionnel.

Il existe quelques données dans la littérature sur l'utilisation du laser PASCAL® dans le traitement focal ou en grid de l'OMD. Souvent, les impacts sont délivrés sous forme d'un spot unique et non pas avec le *pattern* spécifique destiné, en théorie, à la réalisation d'un grid. Les études se sont surtout intéressées à confirmer que des impacts appliqués à la limite de la visibilité étaient efficaces pour réduire l'OMD. Une étude récente a montré que des impacts de 100 μ avec des durées de 10 ms permettaient d'avoir un effet sur la rétine [28]. Cet effet est confirmé par la visualisation au fond d'œil des impacts, partiellement visibles dans l'heure qui suit leur réalisation, et par les clichés en autofluorescence. De même, une modification de la réflectivité rétinienne est observée en OCT au niveau des zones d'impact du laser. L'hyperautofluorescence des lésions s'accroît avec le temps. Les examens d'imagerie semblent confirmer que l'effet du laser reste cantonné à la zone où a eu lieu l'impact, avec peu de diffusion en profondeur et latéralité de la brûlure induite. Cela tend à réduire l'œdème induit par le laser et à limiter les



phénomènes d'élargissement des impacts ce qui, au final, minimise la cicatrice induite. En termes d'efficacité, le laser PASCAL®, est efficace, au moins à court terme, pour réduire l'OMD [29].

■ LASER NAVILAS®

La réalisation d'un traitement maculaire n'est pas toujours aisée. Pour le traitement focal, les impacts doivent être placés sur les micro-anévrismes repérés en imagerie et la concordance n'est pas toujours évidente, notamment si les milieux ne sont pas transparents ou si le patient bouge. Récemment, un nouveau système laser non contact a été développé, le système NAVILAS®. Il s'agit d'un système de laser (laser à 532 nm émettant des impacts monospot ou multispot) couplé à un eyetracker qui est intégré à un système d'acquisition d'images (cliché en couleurs, anérythre, infrarouge et angiographie à la fluorescéine).

Le laser est appliqué sur la rétine directement à partir des images acquises par l'appareil à l'aide d'une caméra (et non pas d'une lampe à fente), la délivrance des impacts se fait de façon non-contact (il n'y a pas de verre posé sur l'œil) mais à partir des données que l'on voit sur l'écran. La présence d'un eyetracker permet de compenser les mouvements du patient et autorise un traitement délivré avec plus de précision.

Les premiers résultats avec ce laser ont été publiés en 2011 et ont inclus 86 yeux présentant un OMD. Les auteurs retrouvent une plus grande précision de traitement puisque les micro-anévrismes repérés ont pu être ciblés dans 92 % des cas contre seulement 72 % avec un laser traditionnel [30].

Ce système pourrait contribuer à diminuer le nombre de traitements par laser (à 8 mois, le taux de retraitement est de 18 % pour le NAVILAS® versus 31 % pour le laser conventionnel) [7]. Il permettrait peut-être même de diminuer le besoin en IVT : une étude récente comparant IVT et NAVILAS® versus IVT en monothérapie a montré qu'après 3 IVT initiales de RNB, le groupe de patients ayant eu un traitement combiné a eu besoin de 0,88 IVT supplémentaire au terme de la première année versus 3,8 IVT dans le groupe IVT sans NAVILAS® [31].

Dans les faits, un plus grand nombre d'études est indispensable pour confirmer ces éléments et surtout pour apprécier sa facilité d'utilisation en pratique.

■ LASER MICROPULSE

À la différence des lasers conventionnels émettant un faisceau laser en continu, les lasers micropulse (le plus souvent laser diode infrarouge à 810 nm) délivrent des durées de pulses courtes (de l'ordre de la milliseconde ou de la microseconde), regroupées dans une enveloppe de tir. Ce mode de délivrance permet de limiter les dégâts thermiques au sein de la rétine et confine, pour l'essentiel, l'effet du laser à l'épithélium pigmentaire. Les impacts ainsi créés sont en dessous du seul de visibilité et n'induisent pas de blanchiment de la rétine tout en limitant les effets secondaires liés au laser. Le mécanisme exact par lequel ce type de laser agit est incomplètement élucidé : l'effet serait essentiellement médié par l'épithélium pigmentaire.

De nombreuses études, dont une méta-analyse réalisée à partir de quatre études, ont suggéré que ce type de laser était aussi efficace que le laser conventionnel avec un meilleur profil de tolérance locale (puisque ce type de laser limite les lésions rétinienne induites) [32]. Cependant, il convient de rappeler que le laser micropulse a encore une diffusion assez limitée, probablement lié au fait que :

- il est difficile de mettre en œuvre un traitement pour lequel on ne sait pas si l'énergie délivrée est suffisante en raison de l'absence d'effet ophtalmoscopiquement visible au moment de la délivrance ;
- il n'y a pas, encore, de consensus sur l'irradiance nécessaire à la mise en œuvre de ce type de traitement [2].

Macro-anévrismes dans l'œdème maculaire diabétique

B. DUPAS

Comme dans les occlusions de branche veineuse rétinienne [35], des macro-anévrismes capillaires peuvent se développer dans l'OMD chronique et aboutir à des œdèmes parfois réfractaires. Ils sont le plus souvent entourés de nombreux exsudats lipidiques, qui font suspecter leur présence. Ils peuvent être visibles au fond d'œil sous la forme d'une lésion rouge/rosée, entourée d'une coque blanchâtre, leur diamètre étant souvent supérieur à 150 µm. La détection de ces macro-anévrismes peut se faire sur l'OCT en examinant soigneusement toutes les coupes du cube, mais c'est l'angiographie notamment en *indocyanine green* (ICG) qui permet de visualiser au mieux ces anomalies macro-anévrismales (fig. 8-83a, b et c). À noter que ces lésions, si elles sont très bien visualisées en OCT « en face », ne sont que rarement bien visualisables en OCT-angiographie, du fait des probables turbulences ou ralentissements du flux sanguin à leur niveau (eFig. 8-22).

La détection systématique et le traitement par photocoagulation ciblée sur ces anomalies permettent souvent, lorsque ces dernières sont accessibles au laser, de faire régresser l'OMD totalement ou partiellement, un traitement adjuvant par IVT pouvant être nécessaire. La technique de photocoagulation consiste à repérer précisément la lésion et à délivrer des impacts d'une durée d'au moins 30 ms sur la lésion pour obtenir son blanchiment. Un contrôle par OCT permet de vérifier si le contenu de la lésion devient hyper-réfléctif, indiquant que le traitement a été efficace. Quelques semaines seulement peuvent être nécessaires pour obtenir une diminution de l'épaisseur maculaire, les exsudats disparaissant quant à eux en plusieurs mois (fig. 8-83d). Des séances de photocoagulation complémentaires peuvent être nécessaires si l'anévrisme est toujours perméable en angiographie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol 1985 ; 103 : 1796-806.
- [2] Romero-Aroca P, Reyes-Torres J, Baget-Bernaldiz M, Blasco-Suñe C. Laser treatment for diabetic macular edema in the 21st century. Curr Diabetes Rev 2014 ; 10 : 100-12.
- [3] Park YG, Kim EY, Roh YJ. Laser-based strategies to treat diabetic macular edema : history and new promising therapies. J Ophthalmol 2014 ; 2014 : 769213.
- [4] Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2007 ; 125 : 469-80.
- [5] Gallego-Pinazo R, Suelves-Cogollos AM, Dolz-Marco R, et al. Macular laser photocoagulation guided by spectral-domain optical coherence tomography versus fluorescein angiography for diabetic macular edema. Clin Ophthalmol Auckl NZ 2011 ; 5 : 613-7.
- [6] Kozak I, El-Emam SY, Cheng L, et al. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography-guided planning for macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. Retina 2014 ; 34 : 1600-5.
- [7] Neubauer AS, Langer J, Liegl R, et al. Navigated macular laser decreases retreatment rate for diabetic macular edema : a comparison with conventional macular laser. Clin Ophthalmol Auckl NZ 2013 ; 7 : 121-8.
- [8] Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1991 ; 109 : 1549-51.
- [9] Maeshima K, Utsugi-Sutoh N, Otani T, Kishi S. Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. Retina 2004 ; 24 : 507-11.
- [10] Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular edema : recommendations by an expert panel. Eye 2012 ; 26 : 485-93.
- [11] Scott IU, Danis RP, Bressler SB, et al. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center-involved diabetic macular edema. Retina 2009 ; 29 : 613-7.
- [12] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology 2008 ; 115 : 1447-9, 1449.e1-10.

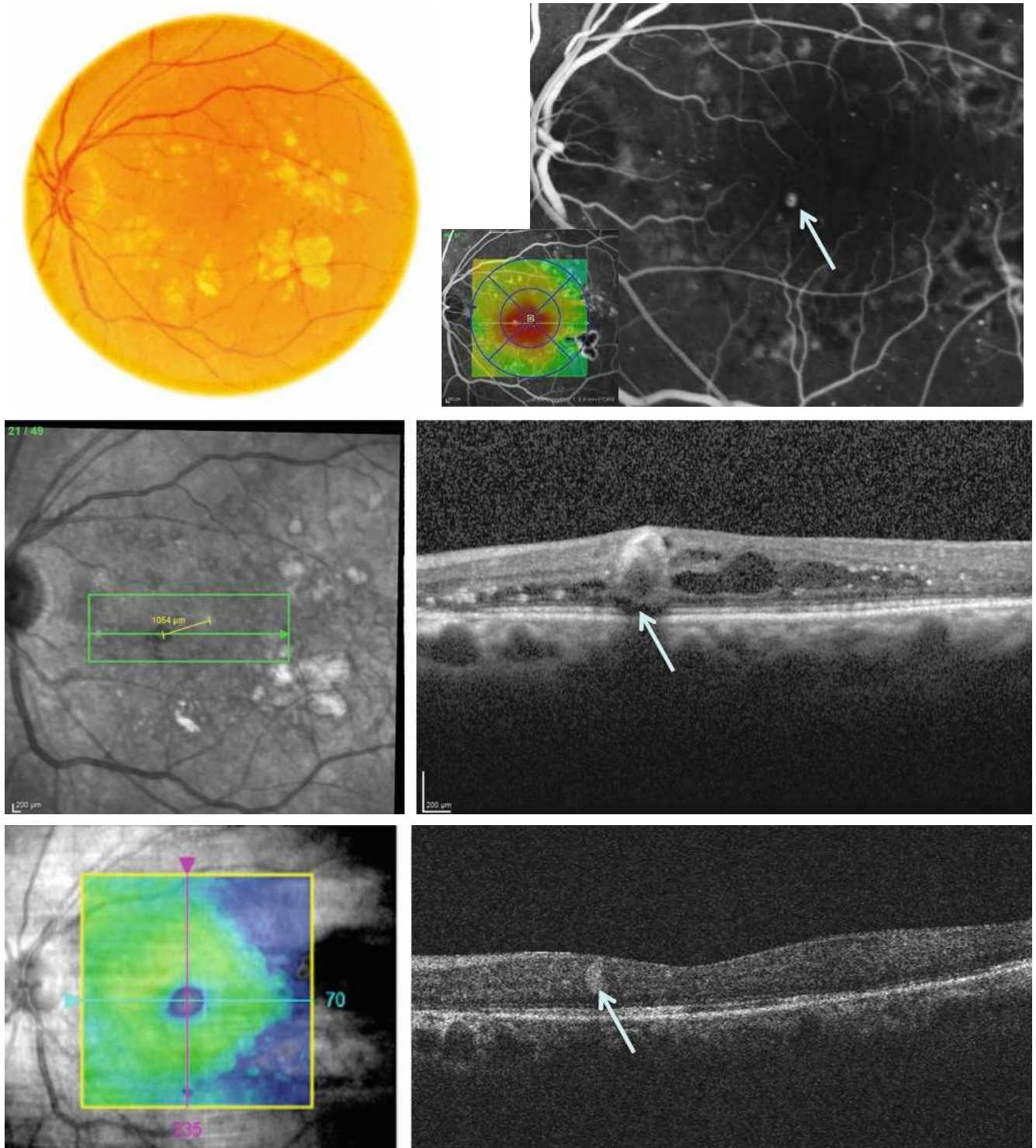


Fig. 8-83 Patient résistant à un traitement par anti-VEGF.

a. Cliché en couleurs montrant une couronne d'exsudats associée à des séquelles de laser maculaire. b. L'angiographie à la fluorescéine permet de bien visualiser le macro-anévrisme (flèche) qui est situé au centre de la couronne d'exsudats. c. OCT montrant l'anévrisme situé à 1000 μm de la fovéa (*caliper*), formé d'une « coque » hyper-réfléctive avec contenu hyporéfléctif (flèche), et associé à un épaississement rétinien. d. 3 mois après photocoagulation au laser : normalisation de l'épaisseur maculaire, l'anévrisme est toujours visible mais son contenu est hyper-réfléctif (flèche), témoignant de la thrombose.

a | b
c | d

[13] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009 ; 127 : 245-51.

[14] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1064-77.e35.

[15] Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 609-14.

[16] Chen G, Li W, Tzekov R, et al. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema : a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One* 2014 ; 9 : e115797.

[17] Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary End Point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 2175-81.e1.

[18] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study : ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 615-25.

[19] Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 2247-54.



- [20] Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157 : 960-70.
- [21] Gonzalez VH, Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, et al. Microperimetric assessment of retinal sensitivity in eyes with diabetic macular edema from a phase 2 study of intravitreal aflibercept. *Retina* 2015 ; 35 : 687-94.
- [22] Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 2004-12.
- [23] Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema : the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1045-53.
- [24] Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 2146-51.
- [25] Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study : 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol* 2013 ; 131 : 139-45.
- [26] Lam DSC, Chan CKM, Mohamed S, et al. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema : six-month outcomes. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 2162-7.
- [27] Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment : 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 375-81.
- [28] Muqit MMK, Gray JCB, Marcellino GR, et al. Barely visible 10-millisecond pascal laser photocoagulation for diabetic macular edema: observations of clinical effect and burn localization. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 979-86.e2.
- [29] Jain A, Collen J, Kaines A, et al. Short-duration focal pattern grid macular photocoagulation for diabetic macular edema : four-month outcomes. *Retina* 2010 ; 30 : 1622-6.
- [30] Kozak I, Oster SF, Cortes MA, et al. Clinical evaluation and treatment accuracy in diabetic macular edema using navigated laser photocoagulator NAVILAS. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 1119-24.
- [31] Liegl R, Langer J, Seidensticker F, et al. Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *PLoS One* 2014 ; 9 : e113981.
- [32] Sivaprasad S, Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Med Devices* 2012 ; 9 : 189-97.
- [33] Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema : 100-week results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 2044-52.
- [34] Ishibashi T, Li X, Koh A, et al. ; REVEAL Study Group. The REVEAL Study : ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in Asian patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1402-15.
- [35] Bourhis A, Girmens JF, Boni S, et al. Imaging of macroaneurysms occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocyanine green angiography and high resolution optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010 ; 248 : 161-6.

ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE ET CORTICOSTÉROÏDES

J. CONRATH

L'essentiel

- ▶ Les traitements par IVT d'acétonide de triamcinolone, d'implant de dexaméthasone et d'acétonide de fluocinolone sont efficaces pour traiter l'OMD.
- ▶ 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.
- ▶ Avec l'apparition de l'implant de dexaméthasone, l'acétonide de triamcinolone n'est plus indiqué 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 associé 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'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.

La pathogénie de l'OMD est complexe et fait intervenir de nombreux facteurs (voir plus haut chapitre 8.2) [1], notamment des facteurs de croissance vasculaire (le VEGF-A principalement) et d'autres facteurs, pro-inflammatoires (IL-6, ICAM, TNF- α) [2]. 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-angiogénique [3]. Par ailleurs, les corticoïdes administrés par voie intravitréenne possèdent des propriétés neuroprotectrices anti-apoptotiques [4] et protègent la rétine de l'agression de la lumière dans un modèle de rétinopathie pigmentaire [5].

Monin et al. ont, en 1994, rapporté le premier cas d'OMD traité par corticostéroïdes [6] : il s'agissait d'un traitement par voie orale à fortes doses (1 mg/kg) avec surveillance en milieu hospitalier, et évaluation de l'œdème et du décollement séreux rétinien par examen du fond d'œil au verre à 3 miroirs. Un traitement par photocoagulation au laser avait été effectué, une fois le décollement séreux réappliqué. Un gain visuel de 2 à 4 lignes a été rapporté. Le risque

de décompensation du diabète étant élevé, ce traitement est resté confidentiel. Afin de minimiser le risque de décompensation systémique, d'autres voies d'administration ont été ensuite explorées.

La voie intravitréenne 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 (voir chapitre 6.3). Trois molécules sont actuellement utilisées en IVT (fig. 8-84). Leur activité anti-inflammatoire diffère (tableau 8-15). 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 [7]. Cela a été obtenu soit à partir de la dissolution lente du principe actif qui est cristallisé (cas de la triamcinolone), soit par le relargage progressif du principe actif qui est libéré à partir d'une matrice biodégradable (cas de la dexaméthasone), soit depuis un petit tube en polyimide, matériau non biodégradable, utilisé pour fabriquer les haptiques de certains implants cristallins (cas de la fluocinolone).

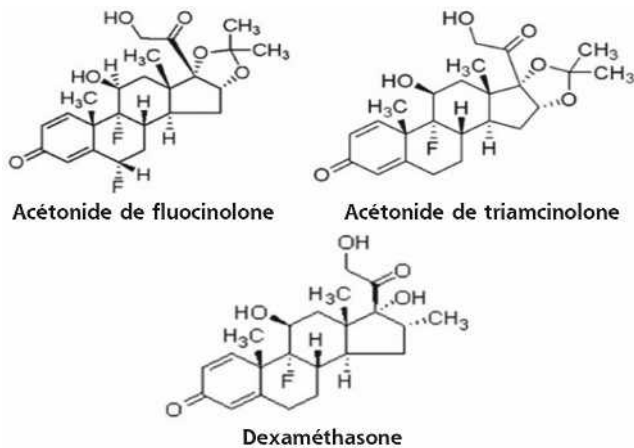


Fig. 8-84 Structures moléculaires de l'acétonide de fluocinolone, de l'acétonide de triamcinolone et de la dexaméthasone.

Tableau 8-15 – Puissance relative des différents corticostéroïdes.

Corticostéroïde	Puissance relative
Cortisone	0,8
Cortisol	1
Prednisone	4
Méthylprednisone	5
Triamcinolone	5
Bêtaméthasone	25
Dexaméthasone	25
Fluocinolone	25

Triamcinolone

Jonas a publié le premier cas de traitement d'un OMD par IVT de triamcinolone chez un patient ayant un œdème réfractaire aux autres traitements [8]. Un gain visuel a été rapporté (amélioration de 1 à 4/10^e), mais avec un pic d'hypertonie à 30 mmHg. Au début des années 2000, de nombreuses études sur l'utilisation de la triamcinolone par voie intravitréenne dans toutes les indications d'OM, quelle qu'en soit l'étiologie, ont été publiées. Des études de dose ont été réalisées dans des cas d'OMD réfractaire : la dose de 4 mg n'a pas montré d'efficacité supérieure à celle de 2 mg dans une étude randomisée prospective contrôlée [9]. Cependant elle reste la dose la plus souvent utilisée (elle correspond à 0,1 mL de la préparation commerciale habituelle non diluée). L'utilisation de la mesure de l'épaisseur maculaire centrale par OCT constitue une excellente approximation de la pharmacocinétique de la triamcinolone. Celle-ci a une demi-vie estimée à 15,4 jours et une durée maximale d'effet de 140 jours [10]. Dans la première étude prospective randomisée publiée, portant sur 15 patients souffrant d'un OMD bilatéral, un œil étant traité et l'autre servant de témoin, Massin et al. ont montré, à 4 et à 12 semaines après injection, une réduction significative de l'épaississement maculaire central des yeux traités par triamcinolone par rapport aux yeux témoins [11]. En revanche, à 6 mois, il n'y avait plus de différence d'épaisseur entre les deux groupes en raison de la récurrence de l'œdème (eFig. 8-23). À aucun moment n'a été observée une amélioration significative de l'acuité visuelle, probablement du fait qu'ont été inclus dans cette étude des œdèmes anciens ayant un potentiel visuel limité.

En Australie, l'équipe de Gillies a réalisé une étude randomisée chez des patients ayant un OMD réfractaire au traitement par laser, comparant une IVT de triamcinolone et une injection sous-conjonctivale de sérum physiologique [12]. Les patients pouvaient être retraités tous les 6 mois en cas de baisse d'acuité visuelle supérieure ou égale à 5 lettres, ou si l'épaisseur maculaire centrale était supérieure à 250 µm en TD-OCT. En cas d'inefficacité à 6 mois, le patient pouvait être retraité par laser. Un gain de 5 lettres ou plus a été observé chez 56 % des patients traités par triamcinolone versus 26 % des témoins ($p = 0,006$) avec une moyenne de 2,6 injections réalisées sur 2 ans. La diminution de l'épaisseur maculaire centrale était plus importante dans le groupe traité que dans le groupe contrôle ($p = 0,009$) (tableau 8-16).

Le DRCRnet a réalisé une étude prospective randomisée sur 2 ans portant sur 840 yeux de 693 patients répartis en trois groupes : un groupe était traité par injection intravitréenne (IVT) de 4 mg de triamcinolone, un deuxième par une IVT de 1 mg de triamcinolone et le troisième par laser maculaire [13]. À 4 mois, le groupe 4 mg a présenté les meilleurs résultats visuels mais cette supériorité n'existait plus à 12 mois. À 24 mois, l'acuité visuelle moyenne était significativement meilleure dans le groupe laser. Le nombre moyen d'injections sur 24 mois était de 3,1 dans le groupe 4 mg, 3,5 dans le groupe 1 mg et 2,9 séances ont été réalisées dans le groupe laser. Les résultats visuels différaient de ceux de l'étude de Gillies. Les différences dans les critères d'inclusion et les protocoles thérapeutiques peuvent expliquer ces résultats discordants. En revanche, le traitement par 4 mg de triamcinolone semblait très efficace chez les patients ayant l'acuité visuelle la plus basse à l'inclusion (de 20/200 à 20/320) puisque chez ces patients, un gain de 10 lettres ou plus à 2 ans a été observé dans 77 % des yeux traités par 4 mg de triamcinolone versus 46 % pour les yeux traités par 1 mg et 42 % des yeux traités par laser.

Les effets secondaires de l'IVT de triamcinolone comprennent l'apparition d'une cataracte (avec dans l'étude du DRCRnet des taux de chirurgie de la cataracte à 2 ans de 51 % dans le groupe 4 mg, 23 % dans le groupe 1 mg et 13 % dans le groupe laser [13]) et d'hypertonie oculaire (tableau 8-16). Le risque d'endophtalmie reste anecdotique et le taux ne semblait pas supérieur à celui observé lors d'IVT d'autres molécules. En outre, le passage de cristaux de triamcinolone en chambre antérieure chez le pseudo-phaque ou l'aphaque peut simuler une endophtalmie (fig. 8-85).

La voie sous-ténonienne a été utilisée de manière épisodique dans les années 2000 pour traiter l'OMD [17–19]. Cardillo et al., comparant l'administration de 4 mg de triamcinolone par voie intravitréenne et 40 mg par injection sous-ténonienne postérieure, ont montré une efficacité supérieure de la voie intravitréenne avec une tolérance identique des deux voies d'administration [17]. En revanche,

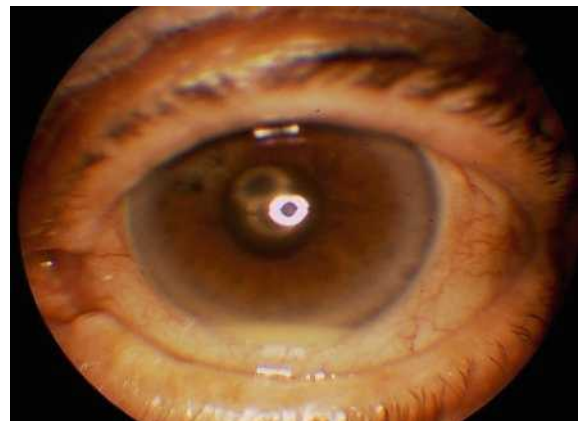


Fig. 8-85 Pseudo-hypopyon 2 jours après injection intravitréenne de triamcinolone.

L'œil est pseudophaque. Il est indolore.

lorsque l'acuité visuelle au départ est bonne (20/25) et l'épaississement maculaire central modéré (328 μm en moyenne), l'injection sous-ténonienne antérieure de 20 mg ou postérieure de 40 mg n'apportait pas de bénéfice visuel, et pouvait avoir des effets secondaires tels qu'un ptosis ou une hypertension oculaire [18]. Enfin, cette voie d'administration de la cortisone était susceptible de décompenser un diabète puisque le passage systémique n'est pas négligeable [20].

En France, la triamcinolone n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une utilisation intravitréenne et, de ce fait, est de moins en moins utilisée puisque d'autres médicaments, avec moins d'effets secondaires, ont obtenu l'AMM et le remboursement pour le traitement intravitréen de l'OMD.

I Dexaméthasone

L'implant de dexaméthasone à relargage progressif qui porte le nom d'Ozurdex® (Allergan), est composé d'un mélange de polymères d'acide polylactique et polyglycolique dont l'érosion spontanée libère progressivement la dexaméthasone (voir chapitre 6.3). Il a obtenu l'AMM pour le traitement des OM secondaires aux uvéites postérieures

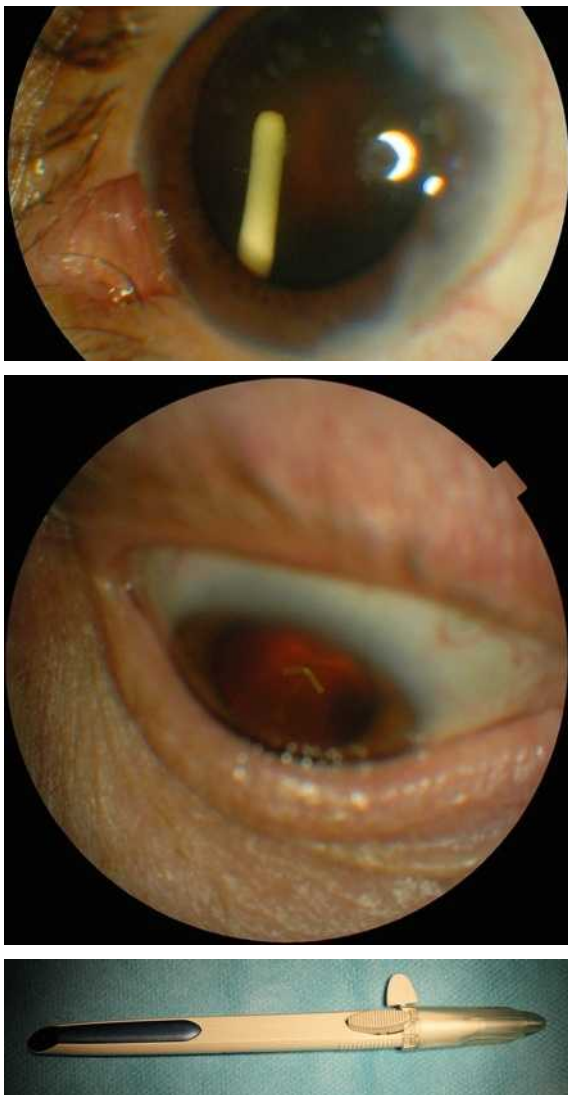


Fig. 8-86 Visualisation d'un implant d'Ozurdex® dans la cavité vitréenne.

a. Implant d'Ozurdex® en position vitréenne antérieure. b. Implant d'Ozurdex® 4 mois après injection. c. Applicateur de l'implant de dexaméthasone (Ozurdex®). (Figures a et b : remerciements au Dr V. Donnadieu.)

non infectieuses, aux occlusions veineuses rétiniennes et au diabète. Il est composé d'un bâtonnet qui mesure 6 mm de long (fig. 8-86a et b) et est injecté dans le vitré à la pars plana grâce à un dispositif « applicateur » (fig. 8-86c) doté d'une aiguille creuse 22 G.

L'étude Macular Edema Assessment of implantable Dexamethasone in Diabetes (MEAD) a comparé deux doses de dexaméthasone à 350 μg et 700 μg contre placebo, de façon prospective et randomisée, en double insu [21]. Les trois bras comportaient respectivement 347, 351 et 350 patients pour un total de 1048 patients (un œil inclus par patient), suivis pendant 3 ans. L'acuité visuelle, à l'inclusion, était comprise entre 20/50 et 20/200 (l'acuité visuelle moyenne était de 56,2 lettres soit environ 20/80) et l'ancienneté de l'œdème était en moyenne de 24,9 mois. Soixante-six pour cent des yeux inclus avaient été traités préalablement par laser, 17,9 % par IVT de corticoïdes, 8,6 par IVT d'anti-VEGF, et 27,8 % n'avaient reçu aucun traitement. Un intervalle minimal de 6 mois entre deux injections était requis et une réinjection était indiquée si l'épaisseur maculaire centrale était supérieure à 175 μm en OCT Stratus® (Zeiss). Aucun traitement de secours n'était autorisé. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients présentant un doublement de l'acuité visuelle (+ 15 lettres ETDRS) à 3 ans. Ainsi, 22,2 % des patients du groupe 700 μg , 18,4 % du groupe 350 μg et 12 % du groupe placebo ($p < 0,001$) ont atteint ce critère. Les courbes d'évolution de l'acuité visuelle ont montré une amélioration rapide de l'acuité visuelle dans les groupes traités par dexaméthasone, puis une diminution de l'acuité visuelle moyenne jusqu'au 24^e mois du fait du développement d'une cataracte avec une remontée secondaire au fur et à mesure que les patients phaques se faisaient opérer de la cataracte (fig. 8-87). L'analyse de la courbe des patients initialement pseudo-phaques ($n = 86$ traités par 700 μg , $n = 88$ traités par 350 μg) a montré une amélioration initiale de l'acuité visuelle puis une stabilité de celle-ci tout au long des 3 ans de suivi (fig. 8-88 et 8-89). La réduction de l'épaisseur maculaire centrale était significativement plus importante dans les yeux des deux groupes traités par dexaméthasone par rapport à celle des yeux traités par placebo (-111,6 μm , -107,9 μm et -41,9 μm dans les groupes 700 μg , 350 μg et placebo respectivement, avec $p < 0,001$). La sous-analyse réalisée chez les patients phaques a montré un effet « protecteur » de la dexaméthasone vis-à-vis de la survenue d'un syndrome d'Irvine-Gass après chirurgie de la cataracte : il n'y a pas eu d'augmentation de l'épaisseur maculaire après la chirurgie dans les deux groupes traités par dexaméthasone, alors qu'une augmentation de celle-ci a été notée dans le groupe placebo ($p \leq 0,003$).

Les effets secondaires comprenaient l'apparition ou l'aggravation d'une cataracte préexistante, observée chez 67,9 %, 64,1 % et

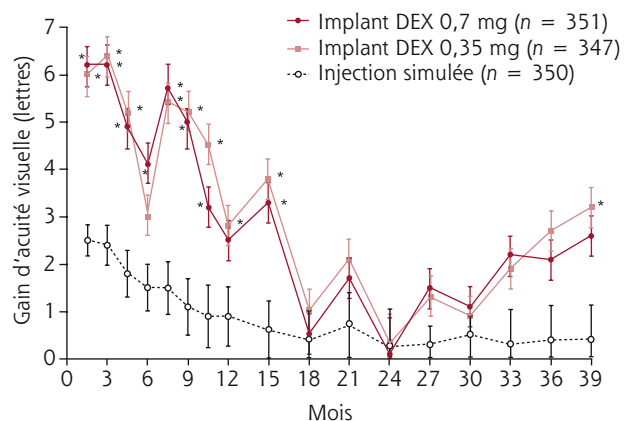


Fig. 8-87 Évolution de l'acuité visuelle après injection de l'implant de dexaméthasone chez l'ensemble des patients.

(D'après Boyer DS, Yoon YH, Belfort RJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1904-14.)

Tableau 8-16 – Résumé des études randomisées ayant évalué l'efficacité du traitement par corticoïdes pour l'OMD.

Nom de l'étude	Protocole	AV à l'inclusion	Groupe de traitement	AV initiale	Durée
Gillies, 2006 [12]	Étude randomisée en double aveugle	Inférieur à 20/30	1. triamcinolone 4 mg : 34 2. placebo : 35	1 : 60,5 2 : 61,3	2 ans
Gillies, 2011 [14]	Étude randomisée en double aveugle	20/40 à 20/400 ; entre 17 et 72 lettres	1. triamcinolone 4 mg + laser : 42 2. laser : 42	1 : 55,2 2 : 55,1	2 ans
DRCRnet, 2008 [13]	Étude randomisée, en double aveugle 2 ans <i>Intent-to-treat</i>	20/40 et 20/320 ; entre 24 et 73 lettres	1. triamcinolone 4 mg : 330 2. triamcinolone 1 mg : 256 3. laser : 254	1 : 62 2 : 62 3 : 62	2 ans
DRCRnet, 2009/2010 [15, 16]	Étude randomisée, en double ou simple aveugle 1 an et 2 ans <i>Intent-to-treat</i>	20/32 et 20/320 ; entre 24 et 78 lettres	À 1 an : 1. ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser concomitant : 187 2. ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser différé : 188 3. triamcinolone 4 mg + laser concomitant : 186 4. laser : 1 IVT simulée mensuelle + laser concomitant : 293	1 : 66 2 : 66 3 : 66 4 : 65	1 an
			À 2 ans : 1. ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser concomitant : 136 2. ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser différé : 139 3. triamcinolone 4 mg + laser concomitant : 142 4. laser : 1 IVT simulée mensuelle + laser concomitant : 211		2 ans
			À 5 ans : 1. ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser concomitant : 124 2. ranibizumab 0,5 mg en IVT + laser différé : 111		5 ans
BEVORDEX [31]	Étude randomisée phase II, prospective, multicentrique en simple aveugle sur 1 an Randomisation 1:1:1:1:1	20/40 à 20/400 ; entre 17 et 72 lettres	1. bévacizumab 1,25 mg : 42 2. dexaméthasone 0,7 mg : 46	56,3 (11,9) 55,5 (12,5)	12 mois
MEAD [19]	2 études randomisées phase III, prospectives, multicentriques en double aveugle à 3 ans Randomisation 1:1:1	20/50 à 20/200 ; entre 34 et 68 lettres	1. dexaméthasone 0,7 mg : 351 2. dexaméthasone 0,35 mg : 347 3. sham : 350	56,1 (9,9) 55,5 (9,7) 56,9 (8,7)	36 mois
FAME [29, 30]	2 études randomisées phase III, prospectives, multicentriques en double aveugle à 3 ans Randomisation 2:2:1 Étude des sous-groupes d'OMD chronique (> 3 ans) et non chronique (< 3 ans) pour les groupes à 0,2 µg/j	20/50 à 20/400 ; entre 19 et 68 lettres	1. acétonide de fluocinolone 0,2 µg/j : 375 2. fluocinolone 0,5 µg/j : 393 3. sham : 185 4. sous-groupe 0,2 µg/j non chronique : 162 4b. sham/non chronique : 72 5. sous-groupe 0,2 µg/j chronique : 202 5b. sham/chronique : 112	4 : 54,7 4b : 55,7 5 : 52,2 5b : 54,0	36 mois

Av : acuité visuelle ; chir : chirurgie ; EI : événement indésirable ; EMC : épaisseur maculaire centrale ; HTO : hypertension oculaire ; IVT : injection intravitréenne ; L : lettre ; nb : nombre ; sham : injection simulée.

Gain AV moyen	% gain > 10 L	% gain > 15 L	% perte > 15 L	Variation de l'EMC en µm	Nombre moyen d'IVT	HTO	Chirurgie cataracte
1 : + 3,1 2 : -2,9	1 : 21 % 2 : 12 %	1 : 12 % 2 : 3 %	1 : 3 % 2 : 11 %	1 : -125 2 : -71	1 : 2,6 2 : 1,8	1 : 44 %, 2 trabéculotomies 2 : 3 %	1 : 50 % 2 : 0 %
1 : + 0,76 2 : -1,46	1 : 36 % 2 : 17 %			1 : -137 2 : -109,6		1 : 64 % 2 : 24 %	1 : 61 % 2 : 0 %
1 : -3 2 : -2 3 : + 1	1 : 28 % 2 : 25 % 3 : 31 %	1 : 17 % 2 : 14 % 3 : 18 %	1 : 20 % 2 : 20 % 3 : 14 %	1 : -77 2 : -86 3 : -139		1 : 30 %, 2 trabéculotomies 2 : 12 % 3 : 8 %	1 : 51 % 2 : 23 % 3 : 13 %
1 : + 9 2 : + 9 3 : + 4 4 : + 3	50 % 47 % 33 % 28 %	1 : 30 % 2 : 28 % 3 : 21 % 4 : 15 %	1 : 8 % 2 : 8 % 3 : 2 % 4 : 2 %	1 : -131 (depuis 371) 2 : -137 (depuis 382) 3 : -127 (depuis 374) 4 : -102 (depuis 407)	1 : 8 2 : 9 3 : 3 4 : 11 (sham)	10 mmHg : 1 : 5 % 2 : 3 % 3 : 38 % 4 : 5 %	1 : 5 % 2 : 6 % 3 : 15 % 4 : 6 %
1 : + 7 2 : + 10 3 : 0 4 : + 2 Nb pseudophakes groupe 3 : + 8	44 % 49 % 41 % 36 %	1 : 26 % 2 : 29 % 3 : 19 % 4 : 17 %	1 : 3 % 2 : 3 % 3 : 16 % 4 : 12 %	1 : -144 2 : -170 3 : -95 4 : -133	1 : 11 2 : 13 3 : 4	1 : 9 % 2 : 6 % 3 : 42 % 4 : 8 %	1 : 12 % 2 : 13 % 3 : 55 % 4 : 12 %
1 : + 8 2 : + 10		1 : 27 % 2 : 38 %	1 : 6 % 2 : 5 %	1 : -167 2 : -165	Médiane à 5 ans : 1 : 13 2 : 17	10 mmHg : 1 % trabéculotomies groupes 1 et 3	
1 : 8,9 2 : 5,6	1 : 10 2 : 20	1 : 31 2 : 22	1 : 0 2 : 9	1 : -122 (depuis 503) 2 : -187 (depuis 474)	1 : 8,6 2 : 2,7	10 mmHg : 1 : 0 % 2 : 19,6 %	1 : 2 % 2 : 7 %
1 : 6,1 2 : 6,2 3 : 1,1		1 : 23,3 2 : 15,9 3 : 10,9		1 : -131,8 (depuis 463) 2 : -117 (depuis 467) 3 : -51 (depuis 461)	1 : 4,1 2 : 4,4 3 : 3,3	10 mmHg 1 : 27,7 % 2 : 24,8 % 3 : 3,7 % 1 : 0,6 % trabéculotomies	1 : 59,2 % 2 : 52,3 % 3 : 7,2 %
4 : 2,4 4b : 2,3 5 : 7 5b : 1,8		4 : 22,3 4b : 27,8 5 : 34,0 5b : 13,4		4 : -173,1 (depuis 466,6) 4b : -115,6 (depuis 435) 5 : -186,8 (depuis 456,2) 5b : -160,0 (depuis 468,1)	4 : 1,3 4b : 1,2 5 : 1,3 5b : 1,4	% cas présentant une HTO comme EI : 4 : 40,6 (4,2 % chir) 4b : 8,3 (1,4 % chir) 5 : 34,4 (5,3 % chir) 5b : 14,3 (0 % chir)	4 : 75,2 % 4b : 14,8 % 5 : 85,1 % 5b : 36,4 %

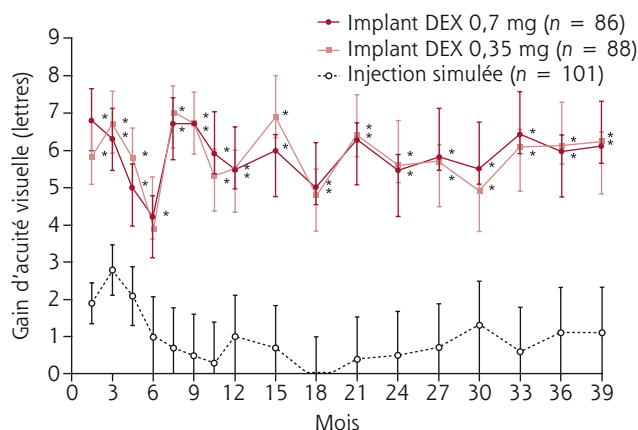


Fig. 8-88 Évolution de l'acuité visuelle après injection de l'implant de dexaméthasone chez les patients pseudophaques.

(D'après Boyer DS, Yoon YH, Belfort RJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1904-14.)

20,4 % des patients phaqes dans les groupes 700 µg, 350 µg et placebo respectivement. Une chirurgie de la cataracte a été réalisée chez 59,2 %, 52,3 % et 7,2 % d'entre eux respectivement. Une hypertension oculaire a été observée chez 36 % des patients traités par 700 µg de dexaméthasone (32 % > 25 mmHg, 6,6 % > 35 mmHg) et 41,5 % des patients ont reçu un traitement hypotonisant. Seul un patient, dans chaque groupe traité par dexaméthasone, a nécessité une trabéculéctomie (0,3 %). Le nombre moyen de

traitements a été de cinq injections sur 3 ans dans le groupe 700 µg parmi les patients arrivés à la fin de l'étude (64,1 % des patients initialement inclus). En effet, seuls 57,9 % des patients inclus dans l'étude l'ont terminée, principalement du fait de l'interdiction de tout traitement de secours (laser ou autre IVT) au cours de l'étude. Une bonne proportion de patients a donc été sortie de l'étude.

D'autres publications ont montré l'efficacité de l'implant de dexaméthasone dans l'OMD [22, 23]. Une étude multicentrique rétrospective française [23] réalisée chez 74 patients (74 yeux) traités par implant de dexaméthasone a montré, avec un recul moyen de 9,8 mois, une amélioration moyenne de l'acuité visuelle de 7 lettres ETDRS, entre 2 et 4 mois après injection, et une diminution de l'épaisseur maculaire centrale de 239 µm au 2^e mois. Les patients ont reçu 1,2 injection en moyenne pendant la période de suivi. Les facteurs prédictifs d'une bonne réponse au traitement étaient une épaisseur maculaire initiale inférieure à 500 µm et un œdème naïf de tout traitement. Vingt-sept pour cent des patients ont eu un gain de 3 lignes ou plus à 6 mois après injection et le délai de réinjection moyen a été de 5,4 mois. Une hypertension oculaire a été retrouvée dans 13,4 % des yeux.

L'utilisation de l'implant de dexaméthasone paraît particulièrement adaptée aux yeux vitrectomisés, car il permet un relargage progressif du principe actif : ainsi, dans l'étude Champlain [24], 55 yeux vitrectomisés ont été traités par implant de dexaméthasone ; une amélioration de + 6 et + 3 lettres, avec une diminution de l'épaisseur maculaire centrale de 156 µm et 39 µm, ont été observées à 8 et 26 semaines après injection. Une étude rétrospective espagnole, comparant les résultats d'une injection de dexaméthasone dans 24 yeux vitrectomisés et 34 yeux non vitrec-

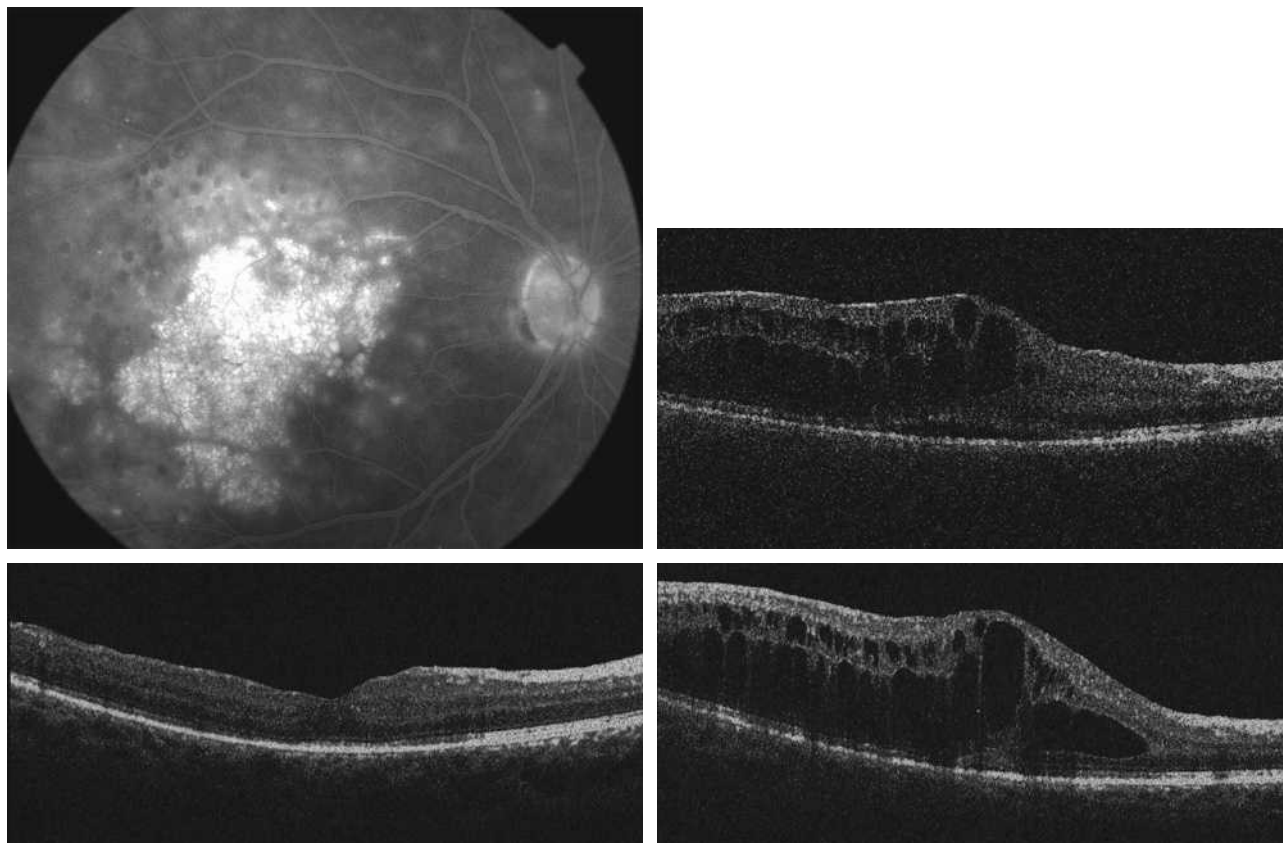


Fig. 8-89 Traitement d'un œdème maculaire diabétique réfractaire par injection intravitréenne d'Ozurdex®.

L'œdème maculaire a été traité sans succès par grid laser, injections de triamcinolone, bécacizumab et vitrectomie. Une injection intra-oculaire d'Ozurdex® est réalisée. a, b. Angiographie à la fluorescéine, cliché veineux tardif (a) et OCT (b) avant l'injection. c. OCT à 2 mois après l'injection : l'œdème maculaire a totalement régressé. d. Récidive de l'OM 6 mois après l'injection d'Ozurdex®.

a | b
c | d

tomisés, n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative en termes d'amélioration de l'acuité visuelle ou de réduction de l'épaisseur maculaire entre les deux groupes [25].

L'implant de dexaméthasone est indiqué dans l'OMD associé à une baisse visuelle, chez trois groupes de patients :

- de première intention :
 - chez les patients pseudophaques,
 - chez les patients pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas ;
- de deuxième intention, chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

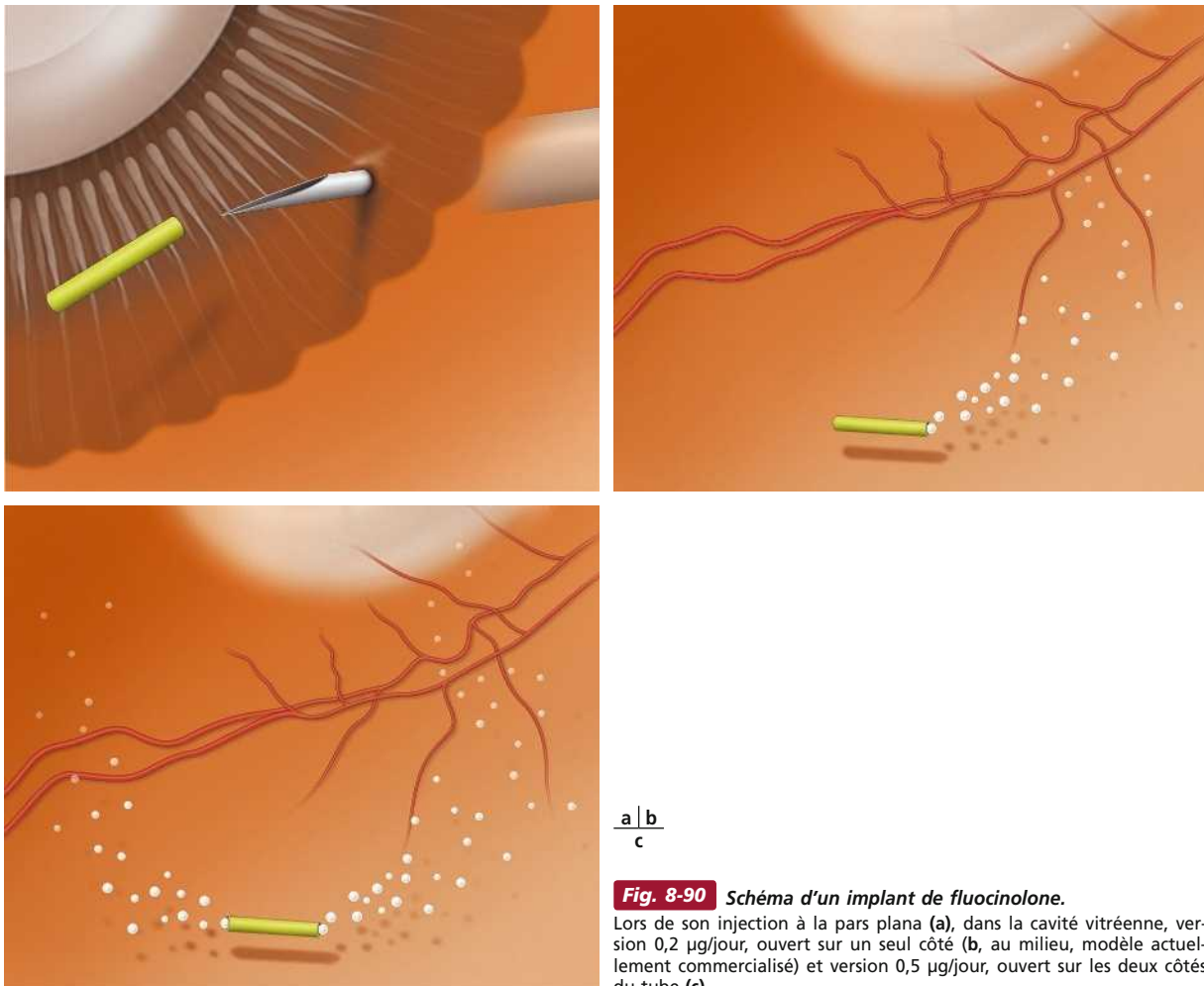
Fluocinolone

L'acétonide de fluocinolone a initialement été utilisé sous forme d'un dispositif suturable (Retisert®, Bausch & Lomb, États-Unis) relarguant 0,59 µg/jour de produit actif. Son efficacité pour traiter l'OMD a été évaluée dans une étude comparant 127 yeux implantés avec 69 yeux témoins : une amélioration de l'acuité visuelle de + 15 lettres a été observée chez 31,8 % des patients implantés à 2 ans versus 9,3 % dans le groupe témoin ($p = 0,0016$). Toutefois, cette différence n'était plus significative à 3 ans (31,1 % versus 20,0 %, $p = 0,1566$) [26]. Un taux très élevé de complications (33,8 % de chirurgie filtrante et 91 % de phacoexérèse) a disqualifié ce traitement.

Le dispositif injectable sans incision/suture sclérale connu sous le nom d'Iluvien® (Alimera, États-Unis), est actuellement commercia-

lisé dans plusieurs pays d'Europe et il a reçu une AMM en France pour l'OMD. Il s'agit d'un petit tube en polyimide (3,5 mm de long × 0,37 mm de diamètre, fig. 8-90), non résorbable, injectable par un dispositif 25 G ; celui-ci avait initialement soit deux extrémités du tube ouvertes, relarguant 0,5 µg/jour de fluocinolone, soit une seule ouverture relarguant 0,2 µg/jour (modèle retenu pour la commercialisation). L'étude préliminaire Fluocinolone Acetonide in huMan aqueOUS (FAMOUS) a dosé l'acétonide de fluocinolone dans l'humeur aqueuse après injection intravitréenne du dispositif chez 37 patients en comparant les doses de 0,2 µg/jour et 0,5 µg/jour [27] : un relargage progressif et continu d'acétonide de fluocinolone a été observé avec des concentrations supérieures à 2 ng/mL pendant 3 mois puis variant de 1,0 à 0,5 ng/L à 12 mois. Cet implant aurait ainsi un effet thérapeutique pendant 2 à 3 ans [28].

Les études Fluocinolone Acetonide for diabetic Macular Edema (FAME) A et B, prospectives, randomisées, multicentriques en double insu et contre placebo ont évalué l'effet de l'acétonide de fluocinolone sur l'OMD [29, 30]. Dans cette étude, les patients ont été randomisés en trois groupes : ils ont été traités soit par injection simulée ($n = 185$), soit par injection de l'implant dosé à 0,2 µg/jour ($n = 375$) ou à 0,5 µg/jour ($n = 393$). Une amélioration de l'acuité visuelle de plus de 15 lettres à 3 ans a été observée chez 28,7 % des patients traités par 0,2 µg versus 27,8 % des patients traités par 0,5 µg et 18,9 % des patients du groupe contrôle ($p < 0,001$). Une meilleure efficacité a été observée chez les patients présentant un OMD chronique (dont la durée était supérieure à 3 ans) [30]. Trente-huit pour cent des patients traités par 0,2 µg ont nécessité un traitement hypotonisant et 4,8 % une



a | b
c

Fig. 8-90 Schéma d'un implant de fluocinolone.

Lors de son injection à la pars plana (a), dans la cavité vitrénienne, version 0,2 µg/jour, ouvert sur un seul côté (b, au milieu, modèle actuellement commercialisé) et version 0,5 µg/jour, ouvert sur les deux côtés du tube (c).

chirurgie filtrante. Le taux de chirurgie de la cataracte a été de 80,3 % à 3 ans dans ce groupe.

En conclusion, le dispositif injectable d'acétonide de fluocinolone reste une option thérapeutique intéressante dans l'OMD chronique, résistant aux autres traitements, notamment aux anti-VEGF et au laser. L'Iluvien® a obtenu l'AMM pour l'OMD en France mais n'est pas encore remboursé.

■ Études comparatives

Le DRCRnet a publié de nombreux articles comparant le ranibizumab à la triamcinolone, associés à un traitement par laser ou laser seul. Il en ressort une supériorité du ranibizumab en monothérapie ou associé au laser sur la triamcinolone ou le laser seul. En revanche, chez les patients initialement pseudophaques, la triamcinolone associée au laser est aussi efficace que le ranibizumab en monothérapie ou associé au laser (+ 8 lettres d'acuité visuelle en moyenne pour les trois groupes) [15].

L'implant de dexaméthasone a été comparé au bévacizumab dans une étude randomisée de Gillies et al. [31]. Quatre-vingt-huit yeux de 61 patients ont été traités soit par une injection de dexaméthasone toutes les 16 semaines, soit par une injection de bévacizumab toutes les 4 semaines, en pro renata (PRN), avec un suivi de 12 mois. Une amélioration de l'acuité visuelle de + 10 lettres ETDRS a été observée chez 40 % des yeux traités par bévacizumab versus 41 % des yeux traités par dexaméthasone (non significatif) ; le gain moyen a été de + 8,9 lettres (bévacizumab) versus + 5,6 lettres (dexaméthasone). Une baisse de 10 lettres a été observée chez 11 % des patients traités par dexaméthasone (principalement en raison du développement d'une cataracte) mais chez aucun patient traité par bévacizumab. Le nombre moyen d'injections a été de 8,6 (de 4 à 13) dans le groupe bévacizumab et 2,7 (de 1 à 4) dans le groupe dexaméthasone à 12 mois. La réduction de l'épaississement maculaire a été plus importante dans le groupe dexaméthasone (−187 µm en moyenne) versus bévacizumab (−122 µm en moyenne) ($p = 0,015$). Douze yeux du groupe traité par dexaméthasone ont présenté une hypertension supérieure à 25 mmHg.

L'étude Maggiore [32], dont le promoteur est le laboratoire Allergan, a comparé le ranibizumab à l'implant de dexaméthasone, pour traiter l'OMD. Les patients étaient traités soit par trois injections mensuelles de ranibizumab puis PRN, soit par un implant de dexaméthasone au début de l'étude et aux 5^e et 10^e mois. Il s'agit d'une étude de non-infériorité. Le critère d'évaluation principal était le gain moyen d'acuité visuelle entre 0 et 12 mois. Les premiers résultats de l'étude ont démontré la non-infériorité du traitement par implant de dexaméthasone par rapport au ranibizumab, avec un gain moyen de 7,6 lettres pour le ranibizumab versus 4,6 lettres pour l'implant de dexaméthasone. Ce résultat a été obtenu avec un nombre moyen de 8,7 injections pour le ranibizumab et 2,85 pour l'implant de dexaméthasone.

■ Conclusion

Les corticoïdes ont prouvé leur efficacité pour traiter l'OMD. L'amélioration visuelle qu'ils induisent initialement est toutefois limitée ultérieurement par le développement d'une cataracte. Ils trouvent donc leur meilleure indication chez le patient pseudophaque ; chez le patient phaqué, la chirurgie de la cataracte devra

être envisagée dès que le développement de celle-ci fait perdre le bénéfice visuel induit par le traitement corticoïde. L'association du traitement par implant de dexaméthasone à la chirurgie de la cataracte permettra de limiter le risque d'aggravation post-opératoire de l'OMD.

Le choix entre anti-VEGF et corticoïdes pour traiter l'OMD fera intervenir non seulement des critères oculaires (caractère phaqué du patient, pseudophaque, aphaque, présence ou non d'un glaucome ou d'une hypertension oculaire) mais aussi systémiques (antécédent récent de pathologie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire aiguë) 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 glaucomeux ou hypertone oculaire avec bithérapie ou plus, chez un aphaque avec risque de passage d'un implant de corticoïde en chambre antérieure. On préférera un corticoïde retard chez le pseudophaque, 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. Les figures 8-94 et 8-95 (dans le chapitre 8.11) proposent un algorithme thérapeutique de l'OMD.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 2484-5.
- [2] Catier A, Tadayoni R, Erginay A, et al. Œdème maculaire. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)*. 21-245-A-30. 2004.
- [3] Golan S, Loewenstein A. Steroids and the management of macular edema. *Ophthalmologica* 2010 ; 224 Suppl : 31-40.
- [4] Wenzel A, Grimm C, Seeliger MW, et al. Prevention of photoreceptor apoptosis by activation of the glucocorticoid receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 ; 42 : 1653-9.
- [5] Glybina IV, Kennedy A, Ashton P, et al. Photoreceptor neuroprotection in RCS rats via low-dose intravitreal sustained-delivery of fluocinolone acetonide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 ; 50 : 4847-57.
- [6] Monin C, Lepvrier-Guibal N, Guillot de Suduiraut C, et al. Treatment of diabetic macular edema with neuroepithelium detachment combining high-dose corticotherapy and photocoagulation. *J Fr Ophtalmol* 1994 ; 17 : 585-90.
- [7] Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica* 2010 ; 224 Suppl : 25-30.
- [8] Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 132 : 425-7.
- [9] Audren F, Leclaire-Collet A, Erginay A, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema : phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 142 : 794-9.
- [10] Audren F, Tod M, Massin P, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 ; 45 : 3435-41.
- [11] Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema : preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 215-8.
- [12] Gillies MC, Sutter FKP, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema : two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 1533-8.
- [13] DRCRnet. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008 ; 115 : 1447-9. 1449.e1-10.
- [14] Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, et al. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema : 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 866-72.
- [15] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1064-77.e35.
- [16] Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 609-14.
- [17] Cellini M, Pazzaglia A, Zamparini E, et al. Intravitreal vs. subtenon triamcinolone acetonide for the treatment of diabetic cystoid macular edema. *BMC Ophthalmol* 2008 ; 8 : 5.
- [18] Cardillo JA, Melo LA Jr, Costa RA, et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005 ; 112 : 1557-63.
- [19] Chew E, Strauber S, Beck R, et al. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema : a pilot study. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 1190-6.

- [20] Feldman-Billard S, Du Pasquier-Fediaevsky L, Héron E. Hyperglycemia after repeated periocular dexamethasone injections in patients with diabetes. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 1720-3.
- [21] Boyer DS, Yoon YH, Belfort RJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1904-14.
- [22] Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2013 ; 7 : 1423-8.
- [23] Guigou S, Hajjar C, Parrat E, et al. Multicenter Ozurdex® assessment for diabetic macular edema : MOZART study. *J Fr Ophtalmol*. 2014 ; 37 : 480-5.
- [24] Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011 ; 31 : 915-23.
- [25] Medeiros MD, Alkabes M, Navarro R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014 ; 30 : 709-16.
- [26] Schwartz SG, Flynn HW Jr. Fluocinolone acetonide implantable device for diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol* 2011 ; 12 : 347-51. Review.
- [27] Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema : a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 1580-7.
- [28] Campochiaro PA, Nguyen QD, Hafiz G, et al. Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 583-7.
- [29] Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. ; FAMEStudy Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 2125-32.
- [30] Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants : long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1892-903.
- [31] Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema : the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 2473-81.
- [32] Maggiore Study. Safety and efficacy study of Ozurdex® compared to Lucentis® in patients with diabetic macular edema. 2015. En ligne : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01427751>

ANTI-VEGF ET VEGF-TRAP DANS L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

L. KODJIKIAN, D. BELLOCQ

L'essentiel

- ▶ Les anti-VEGF sont efficaces pour améliorer l'acuité visuelle et réduire l'épaississement maculaire en cas d'OMD.
- ▶ Quarante 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.
- ▶ Un trop grand retard à la mise en route du traitement conduit à une moindre amélioration de l'acuité visuelle.
- ▶ 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.

Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire ou *vascular endothelial growth factors* (VEGF) sont impliqués dans la physiopathogénie de l'OMD. Les molécules inhibant ce facteur croissance, administrées par IVT, ont été les premières à obtenir leur AMM pour le traitement de l'OMD associé à une baisse d'acuité visuelle significative. En 2012, un anti-VEGF, le ranibizumab (Lucentis®) obtient une AMM, suivi en 2015 par un VEGF-trap, l'aflibercept (Eyléa®). Un autre anti-VEGF est utilisé hors AMM dans certains pays : le bévazumab (Avastin®). Le pegaptanib (Macugen®) n'a jamais obtenu d'AMM dans cette indication, malgré la publication de quelques études.

I Ranibizumab (Lucentis®)

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. Son efficacité a été démontrée dans

plusieurs études prospectives randomisées et contrôlées, notamment les études READ-2 [1, 2], RESOLVE [3], RESTORE [4], du DRCRnet (étude indépendante) [5-8] et RISE and RIDE [9]. Le tableau 8-17 résume les principales caractéristiques des études majeures. 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. Dans l'étude READ-2 [1, 2], le ranibizumab (0,5 mg) en monothérapie a été comparé au laser en monothérapie et à la combinaison ranibizumab plus laser. À 6 mois, l'acuité visuelle s'était améliorée significativement dans le groupe ranibizumab en monothérapie comparé au groupe laser en monothérapie ou ranibizumab plus laser. L'ajout du laser au ranibizumab n'apportait aucun bénéfice fonctionnel. L'étude REVEAL [10], réalisée uniquement en Asie, a retrouvé les mêmes résultats. Dans l'étude RESTORE [4], qui incluait 345 patients, les trois groupes de traitement étaient identiques à ceux de l'étude

Tableau 8-17 – Principales séries évaluant la prise en charge de l'OMD par IVT d'anti-VEGF.

	RESOLVE	READ-2	REVEAL	RESTORE	PROTOCOLE I DRCRnet
Protocole	Étude randomisée de phase II en double insu, 12 mois Per Protocol Rand 1:1:1	Étude randomisée de phase II, prospective, multicentrique en double insu Rand 1:1:1 Analyse M6, M24 et M36	Étude randomisée de phase III en double insu Per Protocol Rand 1:1:1 12 mois Population asiatique	Étude randomisée de phase III en double insu Per Protocol Rand 1:1:1 12, 24 et 36 mois	Étude randomisée en double ou simple insu sur 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans En intention de traiter
AV inclusion	39 L à 73 L 20/160 à 20/40	24 L à 73 L 20/320 à 20/40	39 L à 78 L 20/160 à 20/32	39 L à 78 L 20/160 à 20/32	24 L à 78 L 20/320 à 20/32
Critère de jugement principal	Aire sous la courbe de baseline à M12	Variation moyenne de la MAVC de J0 à M24	Aire sous la courbe de baseline à M12	Aire sous la courbe de baseline à M12	Variation moyenne de la MAVC par rapport à J0 à 1, 2, 3 et 5 ans
Critère de jugement secondaire	Variation moyenne de la MAVC de J0 à M12		Variation moyenne de la MAVC de J0 à M12	Variation moyenne de la MAVC de J0 à M12	
Schéma de traitement	IVT mensuelles Suivi PRN, possible doublement de dose	gp1 : IVT RBZ à J0 M1 M3 et M5 gp 2 : laser J0 puis M3 si EMC > 250 µm gp3 : IVT RBZ + laser focal J0 et M3 À partir de M6 suivi PRN	RBZ : 0,5 PRN ou 0,5 PRN + laser Laser J0 puis intervalle de 3 mois fonction critères ETDRS	RBZ : 0,5 PRN ou 0,5 PRN + laser Laser J0 puis intervalle de 3 mois fonction critères ETDRS PRN RBZ à partir de M12	RBZ : 0,5 PRN avec laser simulé ou concomitant
Groupe de traitement	1. RBZ 0,3 mg : n = 51 + RBZ 0,5 mg : n = 51 soit n = 102 2. Injections simulées : n = 49	1. RBZ seul : n = 33 2. Laser focal seul : n = 34 3. RBZ combiné au laser : n = 34	1. RBZ 0,5 mg seul : n = 133 2. RBZ 0,5 mg + laser : n = 132 3. Laser seul : n = 131	1. RBZ 0,5 mg seul : n = 116 2. RBZ 0,5 mg + laser : n = 118 3. Laser seul : n = 111	1. RBZ 0,5 mg en IVT + laser concomitant : n = 187 2. RBZ 0,5 mg en IVT + laser différé : n = 188 3. Triam 4 mg + laser concomitant n = 186 4. Laser : 1 IVT simulée mensuelle + laser concomitant : n = 293
AV initiale	1 : 60,2 L ± 9,9 2 : 61,1 L ± 9,0	/	1 : 58.8 L ± 10,93 2 : 58.5 L ± 10,50 3 : 58.4 L ± 10,56	1 : 64,8 L ± 10,1 2 : 63,4 L ± 9,99 3 : 62,4 L ± 11,11	(médiane) 1 : 65 L 2 : 66 L 3 : 66 L 4 : 66 L
Variation AV à 6 mois par rapport à baseline	/	1 : 7,4 L 2 : -0,5 L 3 : 3,8 L	/	/	/
Variation EMC à 6 mois par rapport à baseline	/	1 : -50 % 2 : -36 % 3 : -45 %	/	/	/
Variation AV à 1 an par rapport à baseline	1 : 10,3 L ± 9,1 2 : -1,4 L ± 14,2	1 : 6,6 L 2 : 2,4 L 3 : 4,8 L	1 : 6,6 L ± 7,68 2 : 6,4 L ± 10,67 3 : 1,8 L ± 8,27	1 : 6,8 L ± 8,3 2 : 6,4 L ± 11,8 3 : 0,9 L ± 11,4	1 : 9 L ± 11 2 : 9 L ± 12 3 : 4 L ± 13 4 : 3 L ± 13

RISE/RIDE	RELIGHT	RETAIN	DA VINCI	VIVID/VISTA	PROTOCOLE T DRCRnet
Étude randomisée de phase III en double insu sur 24 mois Deux études multicentriques parallèles Per Protocol Rand 1:1:1	Étude phase III, non contrôlée prospective, multicentrique	Étude randomisée de phase III, prospective multicentrique en simple insu sur 2 ans Rand 1:1:1:1	Étude randomisée de phase II, prospective multicentrique en double insu sur 1 an Rand 1:1:1:1:1	Étude randomisée de phase III, en double insu sur 1 an Deux études multicentriques parallèles Rand 1:1:1	Étude randomisée de phase III prospective, multicentrique en double insu sur 1 an Rand 1:1:1 En intention de traiter
24 L à 73 L 20/320 à 20/40	24 L à 78 L 20/320 à 20/32	39 L à 78 L 20/160 à 20/32	24 L à 73 L 20/320 à 20/40	24 L à 73 L 20/320 à 20/40	24 L à 78 L 20/320 à 20/32
Proportion de patients gagnant ≥ 15 lettres MAVC à M24	Variation moyenne de la MAVC de J0 à M12	Aire sous la courbe de baseline à M12	Variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale à S24 et M12	Variation moyenne de la MAVC de J0 à M12	Variation moyenne de la MAVC de J0 à M12
	Variation moyenne de la MAVC de J0 à M18	Variation moyenne de la MAVC de J0 à M12 et M24			
RBZ : 0,3 ou 0,5 mensuel pendant 12 mois	3 IVT RBZ mensuelles Puis suivi mensuel PRN RBZ entre M3 et M5 Puis suivi bimensuel PRN RBZ entre M6 et M18	RBZ T&E avec ou sans laser ou RBZ PRN seul	IVT en fonction du groupe de traitement Laser à J0 puis 16 semaines entre 2 séances IVT simulée toutes les 4 semaines groupe 5 Critères retraitement PRN	IVT selon le groupe de traitement Avec critères de secours	IVT mensuelle, pas d'IVT si AV > 20/20 ou si EMC < seuil d'éligibilité À partir de la 24 ^e semaine, reprise des IVT en cas d'arrêt préalable pour inefficacité et reprise du protocole
RISE : 1. RBZ 0,3 mg mensuel : $n = 125$ 2. RBZ 0,5 mg mensuel : $n = 125$ 3. sham : $n = 127$ RIDE : 1. RBZ 0,3 mg mensuel : $n = 125$ 2. RBZ 0,5 mg mensuel : $n = 127$ 3. sham : $n = 130$	1. RBZ 0,5 mg PRN avec suivi bimensuel à partir de M6 $n = 109$	1. RBZ 0,5 mg T&E + laser : $n = 121$ 2. RBZ 0,5 mg T&E seul : $n = 128$ 3. RBZ 0,5 mg PRN : $n = 123$	1. AF L mensuel 0,5q4 : $n = 44$ 2. AF L mensuel 2q4 : $n = 44$ 3. AF L 2q8 après phase d'induction 3 IVT mensuelles : $n = 42$ 4. AF L 2 mg PRN après phase d'induction 3 IVT mensuelles : $n = 45$ 5. Laser maculaire : $n = 44$	VIVID : 1. AF L mensuel 2q4 : $n = 136$ 2. AF L 2q8 après phase d'induction de 5 IVT mensuelles $n = 135$ 3. laser maculaire : $n = 133$ VISTA : 1. AF L mensuel 2q4 : $n = 155$ 2. AF L 2q8 après phase d'induction de 5 IVT mensuelles $n = 152$ 3. laser maculaire : $n = 154$	1. AF L 2 mg : $n = 224$ 2. BCZ 1,25 mg : $n = 218$ 3. RBZ 0,3 mg : $n = 218$
RISE : 1 : 54,7 L (12,6) 2 : 56,9 L (11,6) 3 : 57,2 L (11,1) RIDE : 1 : 57,5 L (11,6) 2 : 56,9 L (11,8) 3 : 57,3 L (11,2)	1 : 62,9 L (11,4)	1 : 61,7 L \pm 12,2 2 : 63,9 L \pm 10,8 3 : 64,7 L \pm 10,2	1 : 59,3 L \pm 11,2 2 : 59,9 L \pm 10,1 3 : 58,8 L \pm 12,2 4 : 59,6 L \pm 11,1 5 : 57,6 L \pm 12,5	VIVID : 1 : 60,8 L (10,7) 2 : 58,8 L (11,2) 3 : 60,8 L (10,6) VISTA : 1 : 58,9 L (10,8) 2 : 59,4 L (10,9) 3 : 59,7 L (10,9)	1 : 56,2 L \pm 11,1 2 : 56,6 L \pm 10,6 3 : 56,5 L \pm 9,9
/	1 : 6,6 L (4,9–8,3)	/	1 : 8,6 L 2 : 11,4 L 3 : 8,5 L 4 : 10,3 L 5 : 2,5 L	/	/
/	/	/	/	/	/
/	1 : 4,8 L (2,9–6,7) Si AVi < 60 L : +8,7 L (14 L) Si 61 \leq AVi \leq 73 L : +4,1 L (7,6 L) Si AVi > 73 L : +0,7 L (5,5 L) À M18 : +6,5 L (4,2–8,8)	1 : 6,79 L \pm 6,99 2 : 6,8 L \pm 8,73 3 : 7,44 L \pm 8,46	1 : 11,0 L 2 : 13,1 L 3 : 9,7 L 4 : 12 L 5 : -1,3 L	VIVID : 1 : 10,5 L \pm 9,5 2 : 10,7 L \pm 9,3 3 : 1,2 L \pm 10,6 VISTA : 1 : 12,5 L \pm 9,5 2 : 10,7 L \pm 8,2 3 : 0,2 L \pm 12,5	1 : 13,3 L 2 : 9,7 L 3 : 11,2 L En cas d'AV comprise entre 69 et 78 L : 1 : 8,0 \pm 7,6 2 : 7,5 \pm 7,4 3 : 8,3 \pm 6,8 En cas d'AV inférieure stricte à 69 L : 1 : 18,9 \pm 11,5 2 : 11,8 \pm 12,0 3 : 14,2 \pm 10,6

Tableau 8-17 – Suite.

	RESOLVE	READ-2	REVEAL	RESTORE	PROTOCOLE I DRCrnet
Variation EMC à 1 an par rapport à baseline	1 : 194,2 ± 135,1 2 : 48,4 ± 153,4	/	1 : -132,5 2 : -164,5 3 : -58,6	1 : -118,7 ± 115,1 2 : -128,3 ± 114,3 3 : -61,3 ± 132,3	1 : -131 ± 126 2 : -137 ± 136 3 : -127 ± 140 4 : -109 ± 151
% gain > 10 L à 1 an	1 : 60,8 % 2 : 18,4 %	/	1 : 37,4 % 2 : 42,3 % 3 : 15,5 %	1 : 37,4 % 2 : 42,3 % 3 : 15,5 %	/
% gain > 15 L à 1 an	1 : 32,4 % 2 : 10,4 %	/	1 : 18,8 % 2 : 17,8 % 3 : 7,8 %	1 : 22,6 % 2 : 22,9 % 3 : 8,2 %	1 : 30 % 2 : 28 % 3 : 21 % 4 : 15 %
% perte > 10 L à 1 an	1 : 4,9 % 2 : 24,5 %	/	/	1 : 3,5 % 2 : 4,2 % 3 : 12,7 %	/
% perte > 15 L à 1 an	1 : 2,9 % 2 : 20,4 %	/	/	1 : 0,9 % 2 : 3,4 % 3 : 8,2 %	1 : 2 % 2 : 2 % 3 : 8 % 4 : 8 %
AV finale 1 an	1 : 70,5 L ± 12,1 2 : 59,7 L ± 17,3	/	/	/	/
Nombre moyen IVT 1 ^{re} année	1 : 10,2 ± 2,5 2 : 8,9 ± 3,5	/	1 : 7,8 ± 2,94 2 : 7,0 ± 3,07 3 : 7,4 ± 3,14	1 : 7,0 ± 2,81 2 : 6,8 ± 2,95 3 : 7,3 ± 3,22	(médiane) 1 : 8 2 : 9 3 : 5 (sim) + 3 4 : 11 (sim)
Variation AV à 2 ans par rapport à baseline	/	1 : 7,7 L 2 : 5,1 L 3 : 6,8 L	/	1 : 7,9 L 2 : 6,7 L 3 : 5,4 L	1 : 7 L ± 13 2 : 9 L ± 14 3 : 2 L ± 19 4 : 3 L ± 15
Variation EMC à 2 ans par rapport à baseline	/	/	/	1 : -140,6 2 : -133,0 3 : -126,6	1 : -141 ± 155 2 : -150 ± 143 3 : -107 ± 147 4 : -138 ± 149
% gain > 10 L à 2 ans	/	1 : 43 % 2 : 23 % 3 : 38 %	/	/	/

RISE/RIDE	RELIGHT	RETAIN	DA VINCI	VIVID/VISTA	PROTOCOLE T DRCRnet
/	1 : -127 ± 158,5 À M18 : - -150 ± 168,3	En % 1 : -27,09 ± 22,99 2 : -24,35 ± 22,03 3 : -23,16 ± 22,36	1 : -165,4 2 : -227,4 3 : -187,8 4 : -180,3 5 : -58,4	VIVID : 1 : -195,0 ± 146,6 2 : -192,4 ± 149,9 3 : -66,2 ± 139,0 VISTA : 1 : -185,9 ± 150,7 2 : -183,1 ± 153,5 3 : -73,3 ± 176,7	1 : -169 ± 138 2 : -101 ± 121 3 : -147 ± 134
/	/	/	1 : 57 % 2 : 71 % 3 : 45 % 4 : 62 % 5 : 30 %	VIVID : 1 : 54,4 % 2 : 53,3 % 3 : 25,8 % VISTA : 1 : 64,9 % 2 : 58,3 % 3 : 19,5 %	1 : 79 % 2 : 61 % 3 : 70 %
/	/	/	1 : 40,9 % 2 : 45,5 % 3 : 23,8 % 4 : 42,2 % 5 : 11,4 %	VIVID : 1 : 32,4 % 2 : 33,3 % 3 : 9,1 % VISTA : 1 : 41,6 % 2 : 31,1 % 3 : 7,8 %	1 : 68 % 2 : 42 % 3 : 50 %
/	/	/	/	/	1 : 1 % 2 : 4 % 3 : 2 %
/	/	/	/	VIVID : 1 : 0,7 % 2 : 0 % 3 : 10,6 % VISTA : 1 : 0,6 % 2 : 0,7 % 3 : 9,1 %	1 : 1 % 2 : 2 % 3 : 2 %
/	/	/	/	/	1 : 75,2 L ± 10,9 2 : 68,5 L ± 13,6 3 : 70,7 L ± 12,0
/	1 : 6,8 (8,5 à M18)	À M24 1 : 12,4 ± 3,8 2 : 12,8 ± 3,7 3 : 10,7 ± 5,6 Nombre laser M24 : 1 : 1,2 ± 0,66	1 : 11,7 (2,5) 2 : 10,8 (2,9) 3 : 7,2 (1,7) 4 : 7,4 (3,2) 5 : 0	VIVID : 1 : 12,2 (2,6) 2 : 8,7 (1,2) 3 : / VISTA : 1 : 11,8 (2,6) 2 : 8,4 (1,3) 3 : /	1 : 9 (8-11) 2 : 10 (8-12) 3 : 10 (8-11)
RISE : 1 : 12,5 L 2 : 11,9 L 3 : 2,6 L RIDE : 1 : 10,9 L 2 : 12,0 L 3 : 2,3 L	/	1 : 8,30 L ± 8,13 2 : 6,49 L ± 10,85 3 : 8,06 L ± 8,46	/	VIVID : 1 : 11,4 2 : 9,4 3 : 0,7 VISTA : 1 : 11,5 2 : 11,1 3 : 0,9	
RISE : 1 : -250,6 2 : -253,1 3 : -133 RIDE : 1 : -258,9 2 : -270,7 3 : -125,8	/	En % 1 : -32,03 ± 25,63 2 : -24,98 ± 26,41 3 : -24,97 ± 26,68	/	/	
/	/	/	/	VIVID : 1 : 58,1 % 2 : 49,6 % 3 : 25,0 % VISTA : 1 : 63,6 % 2 : 59,6 % 3 : 27,9 %	

Tableau 8-17 – Suite.

	RESOLVE	READ-2	REVEAL	RESTORE	PROTOCOLE I DRCRnet
% gain > 15 L à 2 ans	/	1 : 24 % 2 : 18 % 3 : 26 %	/	/	1 : 29 % 2 : 28 % 3 : 22 % 4 : 18 %
% perte > 10 L à 2 ans	/	/	/	/	/
% perte > 15 L à 2 ans	/	/	/	/	1 : 4 % 2 : 2 % 3 : 13 % 4 : 10 %
AV finale 2 ans	/	/	/	/	/
EMC finale 2 ans	/	1 : 352 2 : 301 3 : 250	/	/	/
Nombre moyen IVT 2 ^e année	/	(M6 à M24) 1 : 5,3 2 : 4,4 3 : 2,9	/	1 : 3,9 ± 3,4 2 : 3,5 ± 3,4 3 : 4,1 ± 3,6	(médiane) 1 : 2 2 : 3
Variation AV à 3 ans par rapport à baseline	/	1 : 10,3 L 2 : 1,4 L 3 : 8,9 L	/	1 : 8,0 L ± 1,11 2 : 6,7 L ± 1,05 3 : 6,0 L ± 1,09	1 : 6,8 L ± 12 2 : 9,7 L ± 11
Variation EMC à 3 ans par rapport à baseline	/	/	/	1 : -142,1 2 : -145,9 3 : -142,7	1 : -131 2 : -128
% gain > 10 L à 3 ans	/	1 : 46 % 2 : 23 % 3 : 38 %	/	/	/
% gain > 15 L à 3 ans	/	1 : 32 % 2 : 9 % 3 : 21 %	/	/	/
% perte > 10 L à 3 ans	/	/	/	/	/
% perte > 15 L à 3 ans	/	/	/	/	1 : 6 % 2 : 3 %
AV finale 3 ans	/	/	/	/	/
EMC finale 3 ans	/	1 : 282 2 : 265 3 : 226	/	/	/
Nombre moyen IVT 3 ^e année	/	1 : 5,4 2 : 2,3 3 : 3,3	/	/	(médiane) 1 : 1 2 : 2
Variation AV à 5 ans par rapport à baseline	/	/	/	/	1 : 7,2 L ± 13 2 : 9,8 L ± 13
Variation EMC à 5 ans par rapport à baseline	/	/	/	/	1 : -167 ± 168 2 : -165 ± 165



RISE/RIDE	RELIGHT	RETAIN	DA VINCI	VIVID/VISTA	PROTOCOLE T DRCRnet
RISE : 1 : 44,8 % 2 : 39,2 % 3 : 18,1 % RIDE : 1 : 33,6 % 2 : 45,7 % 3 : 12,3 %	/	/	/	VIVID : 1 : 38,2 % 2 : 31,1 % 3 : 12,1 % VISTA : 1 : 38,3 % 2 : 33,1 % 3 : 13,0 %	
/	/	/	/	VIVID : 1 : 2,9 % 2 : 3,7 % 3 : 18,9 % VISTA : 1 : 3,9 % 2 : 1,3 % 3 : 19,5 %	
/	/	/	/	VIVID : 1 : 2,2 % 2 : 1,5 % 3 : 12,9 % VISTA : 1 : 3,2 % 2 : 0,7 % 3 : 9,7 %	
/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
/	/	/	/	VIVID : 1 : 10,4 2 : 4,9 3 : / VISTA : 1 : 9,5 2 : 5,1 3 : /	
/	/	/	/	/	
RISE : 1 : -261,2 (196,5) 2 : -269,1 (178,9) 3 : -200,1 (215,6) RIDE : 1 : -261,8 (180,8) 2 : -266,7 (207,8) 3 : -213,2 (193,5)	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
RISE : 1 : 36,8 % 2 : 40,2 % 3 : 19,2 % RIDE : 1 : 51,2 % 2 : 41,6 % 3 : 22 %	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
12	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	

Tableau 8-17 – Suite.

	RESOLVE	READ-2	REVEAL	RESTORE	PROTOCOLE I DRCRnet
% gain > 10 L à 5 ans	/	/	/	/	/
% gain > 15 L à 5 ans	/	/	/	/	/
% perte > 10 L à 5 ans	/	/	/	/	/
% perte > 15 L à 5 ans	/	/	/	/	1 : 6 % 2 : 5 %
AV finale 5 ans	/	/	/	/	/
EMC finale 5 ans	/	/	/	/	/
Nombre moyen IVT 5 ^e année	/	/	/	/	(médiane) 1 : 0 2 : 0
Traitement de secours	O : après 3 IVT initiales	/	O : après 3 IVT	N	N
El systémiques HTA	À 1 an 1 : 6,9 % 2 : 8,2 %	/	À 1 an 1 : 6 % 2 : 6,1 % 3 : 5,5 %	À 1 an 1 : 7,8 % 2 : 5,0 % 3 : 8,2 %	/
El systémiques ECE	À 1 an 1 : 2,9 % 2 : 4,1 %	/	À 1 an 1 : 3,8 % 2 : 1,6 % 3 : 5,5 %	À 1 an 1 : 5,2 % 2 : 0,8 % 3 : 0,9 %	À 1 an 1 : 8 % 2 : 3 % 3 : 3 % 4 : 12 %
El systémiques Décès	/	/	À 1 an 1 : 0,8 % 2 : 0 % 3 : 0 %	/	À 1 an 1 : 3 % 2 : 2 % 3 : 1 % 4 : 5 %
El locaux Endophtalmie	À 1 an 1 : 2,0 % 2 : 0 %	/	À 1 an 1 : 0,8 % 2 : 1,5 % 3 : 0 %	À 1 an 0 %	À 1 an 1 : < 1 % 2 : 1 % 3 : 1 % 4 : 0 %
El locaux Cataracte	/	/	/	À 1 an 1 : 0 % 2 : 1,7 % 3 : 0,9 %	Pourcentage de phakes opérés pendant le suivi à 1 an 1 : 6 % 2 : 5 % 3 : 6 % 4 : 15 %
El locaux DR	À 1 an 1 : 0 % 2 : 1,0 %	/	/	0 %	À 1 an 1 : 0 % 2 : 0 % 3 : 1 % 4 : 0 %

AFL : aflibercept ; AV : acuité visuelle ; AVi : acuité visuelle à l'inclusion ; BCZ : bécavizumab ; DR : décollement de rétine ; ECE : événements cardioemboliques ; El : effets indésirables ; EMC : épaisseur maculaire centrale ; gp : groupe ; HTA : hypertension artérielle ; IVT : injection intravitréenne ; L : lettres sur échelle ETDRS ; MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée ; n : nombre de patients par groupe de traitement ; N : non ; O : oui ; Per protocol : base du protocole ; PRN : pro renata ; T&E : treat and extend ; Rand : randomisé ; RBZ : ranibizumab ; sham : injection simulée ; sim : simulé ; Triam : triamcinolone.

RISE/RIDE	RELIGHT	RETAIN	DA VINCI	VIVID/VISTA	PROTOCOLE T DRCRnet
/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	
O laser après 3 mois	0 à partir de M6	N pas de laser de secours	O laser de secours si persistance de l'exsudation	N	O après 24 semaines
À 2 ans RISE : 1 : 0,8 % 2 : 0,8 % 3 : 3,2 % RIDE : 1 : 0 % 2 : 1,6 % 3 : 1,6 %	/	À 2 ans 1 : 0,8 % 2 : 0,8 % 3 : 0 %	À 1 an 1 : 0 % 2 : 4,5 % 3 : 2,4 % 4 : 0 % 5 : 0 %	À 1 an 1 : 1 % 2 : 1,7 % 3 : 0,3 %	À 1 an 1 : 12 % 2 : 7 % 3 : 12 %
À 2 ans RISE : 1 : 4,1 % 2 : 2,4 % 3 : 7,1 % RIDE : 1 : 5,5 % 2 : 7,2 % 3 : 4 %	/	À 2 ans 1 : 4 % 2 : 4 % 3 : 4 %	À 1 an 1 : 2,3 % 2 : 4,5 % 3 : 0 % 4 : 0 % 5 : 2,3 %	À 1 an 1 : 0,3 % 2 : 1,4 % 3 : 0,7 %	À 1 an 1 : 6 % 2 : 8,5 % 3 : 9 %
À 2 ans RISE : 1 : 0,8 % 2 : 2,4 % 3 : 4 % RIDE : 1 : 1,6 % 2 : 3,2 % 3 : 4,8 %	À M18 1 : 0 %	À 2 ans 1 : 1,6 % 2 : 3,2 % 3 : 0,8 %	À 1 an 1 : 2,3 % 2 : 6,8 % 3 : 4,5 % 4 : 0 % 5 : 2,3 %	À 1 an 1 : 0,7 % 2 : 0,7 % 3 : 1,4 %	À 1 an 1 : 1 % 2 : 2 % 3 : 2 %
À 2 ans RISE : 1 : 0 % 2 : 0,8 % 3 : 0 % RIDE : 1 : 0 % 2 : 0,8 % 3 : 1,6 %	À M18 1 : 0 %	À 2 ans 1 : 0,8 % 2 : 0 % 3 : 0 %	À 1 an 1 : 0 % 2 : 0 % 3 : 2,3 % 4 : 0 % 5 : 2,2 %	À 1 an 1 : 0 % 2 : 0 % 3 : 0 %	À 1 an 1 : 0 % 2 : 0 % 3 : 0 %
À 2 ans RISE : 1 : 0 % 2 : 0,8 % 3 : 0,8 % RIDE : 1 : 0 % 2 : 0,8 % 3 : 2,4 %	À M18 1 : 3,7 %	À 2 ans 1 : 4 % 2 : 5,6 % 3 : 5,9 %	À 1 an 1 : 4,5 % 2 : 4,5 % 3 : 6,8 % 4 : 4,8 % 5 : 11,1 %	À 1 an 1 : 5,2 % 2 : 5,2 % 3 : 4,9 %	À 1 an 1 : 1 % 2 : 1 % 3 : 0 %
À 2 ans RISE : 1 : 0,8 % 2 : 0 % 3 : 0 % RIDE : 1 : 0 % 2 : 0 % 3 : 0,8 %	/	/	/	À 1 an 1 : 0 % 2 : 0,3 % 3 : 0 %	À 1 an 1 : 0 % 2 : 0,5 % 3 : 0,5 %

READ-2. Le schéma d'administration consistait en une phase d'induction avec 3 IVT mensuelles suivies d'une phase de suivi mensuelle (avec injection à la demande ou PRN). À 1 an, le ranibizumab a permis une amélioration significative de la meilleure acuité visuelle de + 6,1 lettres en monothérapie et + 5,9 lettres en combinaison avec le laser en comparaison au laser en monothérapie (+ 0,8 lettre). La réduction de l'épaississement rétinien était deux fois plus importante avec le ranibizumab qu'avec le laser en monothérapie. Une méta-analyse récente a montré que d'une part, le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie était supérieur au laser en monothérapie du point de vue du gain d'acuité visuelle (pas de différence significative du point de vue de la réduction de l'épaisseur rétinienne) et d'autre part, la combinaison photocoagulation au laser + traitement par ranibizumab 0,5 mg ne montrait aucune supériorité par rapport au traitement par ranibizumab en monothérapie [11].

L'étude indépendante, dite protocole I du DRCRnet [5–8], comprenait initialement quatre bras de traitement : ranibizumab 0,5 mg et laser concomitant, ranibizumab 0,5 mg et laser différé à 6 mois, triamcinolone et laser concomitant et enfin IVT simulées et laser concomitant. La supériorité du ranibizumab en monothérapie et de l'association ranibizumab + laser a été démontrée face au laser en monothérapie à 1 an avec un gain moyen de + 9 lettres dans les deux groupes ranibizumab (nombre moyen d'IVT entre 8 et 9) versus + 3 lettres dans le groupe laser en monothérapie, et à 2 ans avec un gain de + 7 à 8 lettres (nombre moyen d'IVT la deuxième année de 2 à 3) versus + 3 lettres à nouveau pour le laser en monothérapie. À 3 ans, les résultats fonctionnels dans le groupe ranibizumab et laser concomitant était inférieur à 2,9 lettres (9,7 versus 6,8 lettres, $p = 0,02$) par comparaison avec le groupe ranibizumab et laser différé. Le nombre moyen d'IVT la troisième année de traitement a continué à diminuer et était en moyenne de 1 à 2 IVT. À 5 ans, cette différence n'était plus statistiquement significative avec, pour les yeux traités par ranibizumab et laser concomitant, un gain d'acuité visuelle inférieur de 2,6 lettres en moyenne (+ 7,2 lettres versus + 9,8 lettres à 5 ans, $p = 0,09$) à ceux traités par ranibizumab et laser différé d'au moins 6 mois (à noter que la grande majorité de ce groupe de patients n'a pas reçu de traitement par laser). En revanche, les patients ayant bénéficié de l'adjonction d'un traitement laser concomitant ont, à 5 ans, reçu moins d'IVT (médiane de la différence de 4 IVT). La quatrième année, 54 % des patients avec laser concomitant et 45 % des patients avec laser différé n'ont reçu aucune injection, ces pourcentages étant respectivement de 62 % et 52 % la cinquième année. Au final, le niveau d'acuité visuelle s'est maintenu sur 5 ans dans les deux groupes de patients traités par ranibizumab avec un besoin décroissant d'injections.

Les études RISE ($n = 377$) and RIDE ($n = 382$) ont comparé deux doses de ranibizumab en monothérapie (0,3 et 0,5 mg) en injections mensuelles pendant 24 mois à des injections simulées (*sham*), la photocoagulation laser maculaire étant autorisée dans les trois groupes selon des critères bien précis [9]. Les deux groupes de patients traités par ranibizumab ont obtenu un gain moyen de 11 à 12 lettres à 24 mois, sans différence entre les deux doses. Ce gain était significativement supérieur à celui obtenu dans le groupe *sham* (moins de 3 lettres). De plus, les deux groupes de patients traités par ranibizumab ont eu significativement moins de procédures de laser maculaire (en moyenne 1,8 et 1,6 procédures sur 24 mois dans le groupe *sham* versus 0,3 et 0,8 dans les deux groupes ranibizumab). Ces études ont permis aussi de montrer que, même si le traitement de l'OMD n'est pas une urgence absolue, il se doit quand même d'être entrepris dès que possible s'il est indiqué. En effet, un retard ou délai à l'initiation

du traitement par ranibizumab s'accompagnait d'une moindre amélioration de l'acuité visuelle. Dans les études, RISE and RIDE, l'instauration d'un traitement par ranibizumab 2 ans après l'inclusion (chez les patients initialement non traités par anti-VEGF) a certes permis une amélioration de l'acuité visuelle, mais sans jamais atteindre le niveau de vision des patients traités d'emblée par ranibizumab [12]. Cette même conclusion est d'ailleurs obtenue dans l'étude RESTORE pour les patients traités initialement par laser et qui ont pu bénéficier du ranibizumab au terme de la première année [13].

L'étude RETAIN a, quant à elle, évalué un schéma thérapeutique « *treat and extend* » (allongement progressivement croissant des intervalles d'injection en cas de bonne réponse thérapeutique), après l'obtention de la phase de stabilisation de l'acuité visuelle [14]. Ce schéma thérapeutique a été comparé à un schéma PRN, avec des résultats fonctionnels comparables. Enfin, l'étude prospective non contrôlée RELIGHT, comportant un seul bras, a montré, qu'un suivi bimensuel à partir du sixième mois, après une phase initiale de 3 IVT mensuelles et PRN mensuel jusqu'au sixième mois, permettait de maintenir, à 18 mois, le gain visuel acquis à 6 mois [15].

Du point de vue de la tolérance (tableau 8-17), dans toutes les études avec le ranibizumab, aucun sur-risque de mortalité ou d'accidents thrombo-emboliques artériels (cardiovasculaires ou cérébraux) n'a été rapporté avec le ranibizumab en comparaison au laser ou placebo [16]. On peut seulement noter une augmentation de l'incidence de l'hypertension oculaire dans les groupes traités par ranibizumab dans les études RESOLVE, RISE and RIDE mais pas RESTORE.

Le ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Bâle, Suisse) a obtenu l'AMM européenne le 21 novembre 2012, révisée le 4 septembre 2014 pour le traitement chez l'adulte de l'OMD atteignant la région centrale associée à une baisse de l'acuité visuelle significative (inférieure ou égale à $5/10^e$ en France selon les recommandations de la Haute autorité de santé [HAS]). Le service médical rendu (SMR) est important et l'amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) selon la commission de transparence de la HAS. C'est un traitement de première intention chez les patients avec prise en charge du diabète optimisée. Le traitement est initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie. L'objectif est d'obtenir l'acuité visuelle maximale ainsi que la réduction maximale de l'épaississement rétinien maculaire, ce qui sous-entend une absence de modifications fonctionnelle et anatomique lors de trois évaluations mensuelles successives. Les intervalles de suivi et de traitement, déterminés par le médecin, sont ensuite basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques (OCT ou angiographie). 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. Des facteurs prédictifs de l'efficacité du ranibizumab ont été étudiés et sont rapportés dans le tableau 8-18 [17–20]. Ils sont importants à connaître pour la prise en charge pronostique de la maladie et l'information au patient. Récemment, les résultats d'une analyse post hoc du protocole I du DRCRnet ont été rapportés et indiquent que la réponse fonctionnelle obtenue après

Tableau 8-18 – Facteurs prédictifs rapportés dans les études thérapeutiques sur l'œdème maculaire diabétique.

	Étude 1 : Ip, et al. [17]	Étude 2 : Raafay, et al. [18]	Étude 3 : Bressler, et al. [19]	Étude 4 : Channa R, et al. [20]
	RBZ vs sham/RBZ à M24 (n = 759)	RBZ (n = 502) vs sham (n = 257)	361 yeux traités par RBZ ± laser concomitant ou différé	Analyse des patients de l'étude READ-2 à M24 ; n = 101
Sévérité de la RD	Pourcentage de diminution du stade de RD sur l'échelle ETDRS en cas d'IVT anti-VEGF précoces – groupe RBZ 0,5 mg : 39 % (2 stades) et 15 % (3 stades) – groupe sham/RBZ 0,5 mg à M24 : 24 % (2 stades) et 3 % (3 stades)	/		
Facteurs prédictifs d'évolution vers une rétinopathie diabétique proliférante	Analyse univariée : M24 – groupe sham/RBZ 0,5 mg : EMC ($p = 0,0001$), volume rétinien ($p = 0,006$), OMC diffus vs focal ($p = 0,015$), atteinte bilatérale ($p = 0,019$), faible AV ($p = 0,024$), fuite capillaire ($p = 0,028$), PIO ($p = 0,037$), sévérité de la RD ($p < 0,0001$) – groupe RBZ : fuite capillaire ($p = 0,0037$), OMC diffus vs focal ($p = 0,044$) Analyse multivariée : M24 – groupe sham/RBZ 0,5 mg : sévérité de la RD ($p < 0,0001$), fluide rétinien visible à l'OCT ($p = 0,042$) – groupe RBZ : fuite capillaire ($p = 0,0052$)	/		
Facteurs prédictifs d'amélioration de l'AV finale		AV > 20/40 Analyse univariée – groupe RBZ : AV initiale > 20/40 ($p < 0,0001$), présence de liquide intrarétinien ($p = 0,0002$), sexe masculin ($p = 0,005$). Antécédents de PPR ($p = 0,0012$) et cardiovasculaires ($p = 0,006$) de mauvais pronostic – groupe sham : AV initiale > 20/40 ($p < 0,0001$), épaissement fovéolaire minime ($p = 0,0004$), présence d'exsudats à moins de 2 DP de la fovéa ($p = 0,03$). Antécédents de pathologie rénale ($p = 0,01$) de mauvais pronostic	Gain de 10 lettres Analyse univariée – Facteurs démographiques : âge < 60 ans ($p < 0,001$), diabète évoluant < 15 ans ($p < 0,001$) et TA moyenne > 100 mmHg ($p = 0,03$) – Antécédents oculaires : traitements antérieurs de l'OMC ($p = 0,004$), absence de PPR ($p = 0,04$) – Données oculaires : AV de l'œil étudié < 65 lettres ($p < 0,001$), AV de l'œil controlatéral > 66 lettres ($p = 0,05$), statut phake ($p = 0,005$), absence de RD ou RD minime non proliférative ($p = 0,007$), EMC < 400 μ ($p = 0,03$), absence d'anomalie vitréorétinienne ($p = 0,01$), présence d'exsudats profonds ($p < 0,001$), absence de MEM ($p < 0,001$)	
Facteurs prédictifs d'une augmentation de l'AV > 15 lettres		Analyse univariée – groupe RBZ : AV initiale basse ($p < 0,0001$), présence de liquide intrarétinien ($p = 0,004$), diabète récent ($p = 0,03$), patient jeune ($p = 0,02$) – groupe sham : AV initiale basse ($p < 0,0001$), épaissement fovéolaire minime ($p = 0,006$), patient jeune ($p = 0,004$)		

Tableau 8-18 – Suite.

	Étude 1 : Ip, et al. [17]	Étude 2 : Raafay, et al. [18]	Étude 3 : Bressler, et al. [19]	Étude 4 : Channa R, et al. [20]
	RBZ vs sham/RBZ à M24 (n = 759)	RBZ (n = 502) vs sham (n = 257)	361 yeux traités par RBZ ± laser concomitant ou différé	Analyse des patients de l'étude READ-2 à M24 ; n = 101
Facteurs prédictifs d'une diminution de l'OMD		EMC < 250 µ Analyse univariée – groupe RBZ : épaissement fovéolaire minimale (p = 0,002), DSR important (p = 0,03) – groupe sham : épaissement fovéolaire minimale (p = 0,0004), AV initiale basse (p = 0,0006), prise de statines (p = 0,0009)	Diminution EMC 20 % Analyse univariée – facteurs démographiques : race non blanche (p = 0,008), diabète type 2 (p = 0,03) – absence d'antécédent ophtalmologique – données oculaire : statut phake (p = 0,01), EMC > 400 µ (p < 0,001), volume maculaire > 9 mm ³ (p = 0,03), absence d'anomalie vitréorétinienne (p = 0,01), présence d'exsudats profonds (p < 0,001), absence de plis rétinien (p = 0,03)	
Facteurs prédictifs de mauvaise AV finale (< 20/100) à 2 ans		Analyse univariée – groupe RBZ : AV initiale basse (p < 0,0001) – groupe sham : AV initiale basse (p < 0,0001), pathologie rénale (p = 0,004), larges cavités cystoïdes maculaires (p = 0,0025)		Analyse multivariée AV initiale < 20/125 (p = 0,001), EMC (p = 0,01), atrophie maculaire (p = 0,01)

AV : acuité visuelle ; DP : diamètre papillaire ; DSR : décollement séreux rétinien ; EMC : épaisseur maculaire centrale ; IVT : injection intravitréenne ; MEM : membrane épimaculaire ; n : nombre ; OMC : œdème maculaire cystoïde ; OMD : œdème maculaire diabétique ; PIO : pression intra-oculaire ; PPR : photocoagulation panrétinienne ; RBZ : ranibizumab ; RD : rétinopathie diabétique ; sham : injection simulée ; TA : tension artérielle ; vs : versus.

trois injections de ranibizumab est très fortement prédictive de l'acuité visuelle finale [21].

Aux États-Unis, le ranibizumab a obtenu début 2015 une extension de son AMM, afin de traiter la rétinopathie diabétique associée à l'OMD. Cette extension a été obtenue grâce aux études RISE and RIDE notamment [17, 22]. Le ranibizumab en injections mensuelles a non seulement permis de ralentir la progression de la rétinopathie diabétique périphérique mais aussi, et surtout, d'améliorer la rétinopathie diabétique. Le retard à l'instauration du ranibizumab réduisait cet effet bénéfique. Le groupe d'étude américain indépendant DRRCnet a réalisé une étude, appelée protocole S, afin de comparer l'efficacité de la PPR « immédiate » aux injections de ranibizumab associées à une PPR « différée » au cours de la rétinopathie diabétique proliférante (voir plus haut chapitre 8.8) ; il a ainsi montré que le traitement par injections de ranibizumab n'était pas inférieur, à 2 ans, à la PPR [23].

I Aflibercept (Eyléa®)

L'efficacité de l'aflibercept dans le traitement de l'OMD a été d'abord démontrée dans l'étude de phase II DA VINCI (tableau 8-17) [24]. Celle-ci comparait quatre schémas de traitement par aflibercept – 0,5 mg Q4 (c'est-à-dire mensuel), 2 mg Q4, 2 mg Q8 (c'est-à-dire bimestriel) après 3 IVT mensuelles, 2 mg PRN après 3 IVT mensuelles – au laser. À 6 et 12 mois, l'aflibercept était supérieur au laser pour le gain visuel et la

réduction de l'épaississement rétinien central sans qu'aucune différence statistique n'ait été rapportée dans les quatre bras de traitement par aflibercept. Les études de phase III VIVID et VISTA qui ont suivi ont permis l'obtention de l'AMM [25]. Dans ces études, deux schémas thérapeutiques avec l'aflibercept (2 mg Q4 ou 2 mg Q8 après une phase d'induction de 5 IVT mensuelles) ont été comparés au traitement par laser : les deux groupes de patients traités par aflibercept ont eu une amélioration rapide de l'acuité visuelle avec un gain moyen de 11 à 12 lettres à 1 an, significativement supérieur au gain obtenu avec le laser (0 à 1 lettre). Ce résultat et cette différence avec le laser se sont maintenus au cours de la deuxième année [26]. Des résultats similaires ont été obtenus anatomiquement sur la réduction de l'épaississement maculaire, avec là aussi une supériorité clinique et statistique de l'aflibercept par rapport au laser. En revanche, aucune différence n'a été observée entre les deux schémas thérapeutiques d'aflibercept. De plus, aucun sur-risque d'effet indésirable systémique n'a été noté. À 2 ans, l'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté était la cataracte.

L'aflibercept (Eyléa®, Bayer, Leverkusen, Allemagne) a ainsi obtenu le 18 mars 2015 une AMM (et son remboursement en France fin août 2015) chez l'adulte, dans le traitement de l'OMD atteignant la région centrale associé à une baisse de l'acuité visuelle significative (inférieure ou égale à 5/10^e en France selon les recommandations de la HAS). Le SMR est important et l'ASMR mineure (IV). 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. À l'instauration du trai-

tement, le schéma d'AMM est fixe : Eyléa® est injectée une fois par mois pendant 5 mois consécutifs, puis tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections durant la première année. Il est recommandé néanmoins de s'assurer d'une réponse fonctionnelle et/ou anatomique au traitement après 3 à quatre injections. Ultérieurement, il peut être utile, en fonction du contexte clinique, de réaliser, un bilan fonctionnel et morphologique supplémentaire entre les injections. Si aucun gain visuel ou anatomique n'est observé après la phase d'induction, le traitement par Eyléa® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris. Après les 12 premiers mois de traitement, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.

Aux États-Unis, l'aflibercept a obtenu début 2015, quelques semaines après le ranibizumab, une extension de son AMM, afin de traiter la rétinopathie diabétique associée à l'OMD. Cette extension a été obtenue grâce aux études VIVID et VISTA notamment [25, 26]. L'aflibercept a non seulement permis de ralentir la progression de la rétinopathie diabétique périphérique mais aussi, et surtout, d'améliorer la rétinopathie diabétique.

I Bévaccizumab (Avastin®)

Le bévacizumab (Avastin®) a été examiné dans près d'une dizaine d'études randomisées et contrôlées. Néanmoins, il n'a toujours pas d'AMM en ophtalmologie et reste interdit d'utilisation en France (la recommandation temporaire d'utilisation [RTU] du bévacizumab en France n'ayant été accordé le 1^{er} septembre 2015 que dans l'indication DMLA exsudative). Les études sur le bévacizumab dans l'OMD l'ont comparé à la triamcinolone [27] pour la plupart et ne présentent donc pas d'intérêt dans la pratique quotidienne française. L'étude BEVORDEX a comparé le bévacizumab à l'implant de dexaméthasone [28]. Ses résultats sortent du cadre de ce chapitre (l'étude BEVOREX est toutefois traitée dans le tableau 8-16). L'étude BOLT a comparé le bévacizumab 1,25 mg au laser [27, 29] et a démontré, à 2 ans, la supériorité fonctionnelle du bévacizumab. Une autre étude comparant le bévacizumab à l'association bévacizumab + traitement laser unique n'a logiquement retrouvé aucune différence [30]. Enfin l'étude de Lam et al. a comparé deux doses de bévacizumab (1,25 mg et 2,5 mg) dans l'OMD diffus uniquement. À 6 mois, après 3 IVT mensuelles et 3 mois sans traitement, un gain d'acuité visuelle a été montré, sans différence entre les deux groupes [31].

I Comparaison des anti-VEGF et VEGF-trap

Les études ayant comparé les anti-VEGF entre eux dans l'OMD sont rares. Trois peuvent être citées [32–34] et une dernière plus particulièrement analysée [35].

Une étude a examiné l'effet du bévacizumab et du ranibizumab chez 29 patients ayant reçu les deux produits à au moins 6 mois d'intervalle [32]. Cette faible méthodologie et le nombre limité de patients discréditent à eux seuls les résultats. L'étude BRDME est en cours et seul son protocole a fait l'objet d'une publication

récente pour l'instant [33]. Elle comparera le bévacizumab et le ranibizumab aussi bien du point de vue efficacité que du point de vue médico-économique. La troisième publication est la première étude prospective randomisée qui a comparé le bévacizumab et le ranibizumab dans l'OMD [34]. Elle a étudié seulement 63 yeux de 48 patients qui ont reçu des IVT soit de 1,5 mg de bévacizumab soit de 0,5 mg de ranibizumab. Le laser de secours était autorisé dès le 3^e mois. Les deux produits ont permis une amélioration visuelle et anatomique à 1 an. Les patients traités par ranibizumab ont nécessité moins d'IVT en moyenne (7,67 versus 9,84), ont plus rapidement présenté une amélioration de leur acuité visuelle et ont, à certaines visites (notamment celle du 2^e mois), présenté un gain d'acuité visuelle supérieur.

La quatrième publication, très récente, est la seule ayant comparé les deux anti-VEGF (ranibizumab et bévacizumab) et le VEGF-trap (aflibercept) dans l'OMD [35]. Le DRCRnet a comparé, de façon indépendante financièrement, l'efficacité du ranibizumab 0,3 mg (posologie américaine et non européenne), de l'aflibercept 2 mg et du bévacizumab 1,25 mg, administrés selon un même schéma thérapeutique (critères de re-traitement propres au DRCRnet mais exigeants). Il s'agit du protocole T, étude prospective, randomisée, multicentrique ($n = 89$ centres), américaine, en mono-insu (plus de la moitié des patients dans chaque groupe a nécessité un traitement bilatéral et il y a donc eu une levée de « l'aveugle »). Dans l'analyse globale de la population de l'étude, une efficacité cliniquement équivalente a été obtenue pour les trois traitements. En revanche, des différences d'efficacité ont été observées en fonction de l'acuité visuelle : lorsque l'acuité visuelle initiale était égale ou supérieure à 20/40, l'efficacité des trois traitements était identique, avec une médiane de 9 IVT pour aflibercept versus 10 IVT pour les deux autres molécules. En revanche, lorsque l'acuité visuelle initiale était inférieure ou égale à 0,5 (68 lettres ou 20/50) – ce qui correspond d'une part à une sous-analyse planifiée avant la réalisation de l'étude (c'est-à-dire sous-analyse non post hoc) et d'autre part au critère HAS de remboursement –, l'aflibercept était alors statistiquement et cliniquement plus efficace que le ranibizumab à la dose de 0,3 mg ou que le bévacizumab (gain visuel de + 19, + 14 et + 12 lettres respectivement à 1 an, avec une médiane de 10, 10 et 11 IVT respectivement). Il y a eu aussi moins de séances laser complémentaires à partir de la 24^e semaine pour l'aflibercept par rapport au bévacizumab seulement.

Du point de vue de l'efficacité anatomique, l'aflibercept était dans l'analyse globale de la population plus efficace statistiquement que les deux autres, la différence étant vraiment majeure par rapport au bévacizumab (réduction de 169, 147 et 101 μ respectivement à 1 an). Du point de vue de la tolérance, aucune différence statistique n'a été notée à 1 an entre les trois molécules pour les effets indésirables cardiovasculaires au sens de la définition classique (c'est-à-dire décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) de l'Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) [36].

La question en suspens pour l'Europe où seul le ranibizumab 0,5 mg est autorisé est la suivante : est-ce que les résultats auraient pu être meilleurs avec le ranibizumab 0,5 mg avec un schéma de traitement PRN au lieu de 0,3 mg PRN et ainsi effacer la différence avec l'aflibercept ? Il est en tout cas intéressant de noter dans le rapport de la commission de transparence de la HAS du 18 mars 2015 que :

– d'une part, une méta-analyse de comparaison indirecte aflibercept–ranibizumab selon la méthode de Bucher (quatre études pivotales) et selon la méthode bayésienne (dix études hétérogènes) retrouve une différence identique à celle du protocole T (gain de 4,7 lettres de plus avec l'aflibercept par rapport au ranibizumab) [37] ;

– d'autre part, « les résultats du protocole T doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où l'affibercept n'était pas administré selon le schéma posologique recommandé par l'AMM et où le ranibizumab n'était pas utilisé à la dose validée par l'AMM en Europe (0,3 mg au lieu de 0,5 mg), etc. [et que] au vu des données disponibles, aucun impact n'est attendu de la spécialité Eyléa® par rapport à Lucentis® en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients traités » (commission de la transparence, 2015).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 2175-81.
- [2] Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 2146-51.
- [3] Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study) : a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 2399-405.
- [4] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study : ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 615-25.
- [5] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1064-77.e35.
- [6] Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 609-14.
- [7] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment : three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 2312-8. Erratum in : *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 805.
- [8] Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment : 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 375-81.
- [9] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al, RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials : RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 789-801.
- [10] Ishibashi T, Li X, Koh A, et al., REVEAL study group. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in Asian patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1402-14.
- [11] Ford JA, Lois N, Royle P, et al. Current treatments in diabetic macular oedema : systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013 ; 3 : pii : e002269.
- [12] Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al., RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema : the 36-month results from two phase III trials : RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 2013-22.
- [13] Schmidt-Erfurth U, Lang GE, et al. ; RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema : the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1045-53.
- [14] Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. ; the RETAIN Study Group. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema : the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 2015. pii : bjophthalmol-2015-307249.
- [15] Pearce I, Banerjee S, Burton BJ, et al. ; RELIGHT Study Group. Ranibizumab 0.5 mg for diabetic macular edema with bimonthly monitoring after a phase of initial treatment : 18-month, multicenter, phase IIIB RELIGHT Study. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1811-9.
- [16] Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema : meta-analysis of randomized trials. *Retina* 2014 ; 34 : 629-35.
- [17] Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 367-74.
- [18] Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Campochiaro. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 395-401.
- [19] Bressler SB, Qin H, Beck RW, et al. ; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol* 2012 ; 130 : 53-61.
- [20] Channa R, Sophie R, Khwaja AA, et al. ; the READ-2 Study Group 2. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye* 2014 ; 28 : 69-78.
- [21] Dugel P. Communication orale. Congrès de l'American Academy of Ophthalmology, Las Vegas 2015.
- [22] Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012 ; 130 : 1145-52.
- [23] Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 : 2137-46.
- [24] Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 1658-65.
- [25] Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 2247-54.
- [26] Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema : 100-week results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 2044-52.
- [27] Michaelides M, Fraser-Bell S, Hamilton R, et al. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study) : report 1. *Retina* 2010 ; 30 : 781-6.
- [28] Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema : the BEVOR-DEX study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 2473-81.
- [29] Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data : report 2. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1078-86.
- [30] Faghihi H, Esfahani MR, Harandi ZA, et al. Intravitreal bevacizumab vs. combination of intravitreal bevacizumab plus macular photocoagulation in clinically significant diabetic macular edema : 6 months results of a randomized clinical trial. *Iranian J Ophthalmol* 2010 ; 22 : 21-6.
- [31] Lam DS, Lai TY, Lee VY, et al. Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema : six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009 ; 29 : 292-9.
- [32] Ozturk BT, Kerimoglu H, Bozkurt B, Okudan S. Comparison of intravitreal bevacizumab and ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011 ; 27 : 373-7.
- [33] Schauvflieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM, et al. Comparing the effectiveness and costs of bevacizumab to ranibizumab in patients with diabetic macular edema: a randomized clinical trial (the BRDME study). *BMC Ophthalmol* 2015 ; 15 : 71.
- [34] Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 156 : 502-10.
- [35] 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.
- [36] Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy : I : prevention of death, myocardial infarction, and stroke. *BMJ* 1994 ; 308 : 81-106.
- [37] Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmol* 2015 ; 15 : 52.

VITRECTOMIE DANS L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

Y. LEMER

L'essentiel

- ▶ L'OMD tractionnel, c'est-à-dire associé à une traction vitréomaculaire, 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.
- ▶ L'OMD tractionnel doit être distingué de l'OMD associé à un décollement périfovéolaire de la hyaloïde postérieure : celui-ci n'est pas un œdème tractionnel. Si la hyaloïde postérieure touche le sommet de l'œdème, elle est rarement épaissie et, surtout, elle descend de part et d'autre de l'œdème.
- ▶ Le bénéfice de la vitrectomie en cas d'OMD non tractionnel n'est pas démontré.

Introduction et historique

C'est au début des années 1980 qu'ont été publiées les premières études suggérant un lien entre vitré et OM, initialement dans les occlusions veineuses puis dans le diabète [1]. Des études animales réalisées chez le chat ont montré que la diffusion vers la rétine de différentes molécules, et en particulier de l'oxygène, était considérablement augmentée après vitrectomie en comparaison avec des yeux non opérés. Cliniquement, une moindre fréquence de l'OMD était observée chez des patients présentant un décollement postérieur du vitré (DPV) complet par rapport à ceux n'ayant pas de DPV [2]. Dans les yeux présentant un œdème sans DPV, l'œdème disparaissait spontanément dans 55 % des yeux lorsque le DPV se constituait, alors qu'une guérison spontanée n'était observée que dans 20 % des cas lorsque le vitré restait attaché [3].

En 1992, est publiée la première étude montrant l'intérêt [4] de la vitrectomie chez 10 patients diabétiques présentant un OM associé à une hyaloïde postérieure tendue et brillante ; une amélioration anatomique et fonctionnelle était observée dans 9 cas. Ces résultats ont été confirmés par plusieurs autres études [5, 6], dont celle parue 1 an plus tard, réalisée chez 22 patients : à la suite de la vitrectomie, une amélioration visuelle était observée chez 19 patients, une diminution des diffusions angiographiques chez 10 patients et une disparition complète de l'OMD chez 12 patients. Neuf ans plus tard [7], l'OCT permettait d'objectiver dans ces cas l'existence d'une hyaloïde postérieure tendue, incomplètement décollée de la macula, réalisant un aspect dit « en toit de pagode », caractéristique des œdèmes appelés, de ce fait, tractionnels.

En 1996, les premiers résultats de la vitrectomie pour OM diffus, indiquée non pas pour une traction mais pour une simple absence de décollement postérieur du vitré (DPV), ont donné des résultats surprenants [8] : dans 57 des 58 yeux, une disparition de l'OM était observée et associée à un gain significatif de l'acuité visuelle. Cette amélioration fonctionnelle était confirmée par l'angiographie chez 35 des 36 yeux suivis pendant 12 mois.

En 2001 [9], une autre étude a présenté les résultats de la vitrectomie, séparant les 30 yeux de 29 patients en quatre groupes

selon la présence ou non d'un DPV et l'existence ou non d'une membrane épirétinienne. Grâce à l'OCT, il était possible d'obtenir des valeurs chiffrées de l'épaisseur de la rétine maculaire. La conclusion était que, dans tous les groupes, la vitrectomie provoquait une diminution significative de l'épaisseur maculaire et une augmentation significative de l'acuité visuelle moyenne.

Depuis, les publications se sont multipliées, la plupart décrivant des résultats positifs au moins anatomiques et parfois visuels, sans qu'aucune preuve définitive de l'efficacité ne puisse être donnée en l'absence de technique standardisée et du fait de l'association fréquente de la vitrectomie à une photocoagulation ou une injection intravitréenne de cortisone ou d'anti-VEGF.

Vitrectomie et œdème maculaire diabétique « tractionnel »

La composante tractionnelle est la seule indication pour laquelle il a été largement démontré que la vitrectomie avec ablation de la hyaloïde postérieure pouvait être efficace, tant du point de vue anatomique que fonctionnel, avec des résultats durables. Cependant, il est fondamental de bien identifier l'aspect en OCT afin de porter des indications claires et comparer les résultats des différentes études.

L'OMD associé à une traction vitréomaculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie est indiquée de première intention. Cette forme d'OM est rare [10] : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes. Elle est définie par une caractéristique anatomique précise [11] : le sommet de l'œdème en OCT est au niveau ou en dessous de la hyaloïde postérieure partiellement décollée (voir plus haut fig. 8-31, 8-39c et d, et 8-64). Cette hyaloïde peut être normale ou épaissie, ce dernier cas correspondant à la description clinique initiale de Lewis et al. [4]. L'adhérence vitréenne peut être unique ou multiple, focale 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 épirétinienne qui se prolonge de la surface rétinienne à la face postérieure de la hyaloïde non décollée, expliquant peut-être la persistance de l'attache vitréenne.

Cette forme d'OMD tractionnel est à distinguer de l'OMD associé à un décollement périfovéolaire de la hyaloïde postérieure. Celui-ci n'est pas un œdème tractionnel même s'il y est souvent associé dans la littérature, notamment anglo-saxonne, expliquant la confusion qui règne dans les indications et les résultats de la vitrectomie. Si la hyaloïde postérieure touche bien le sommet de l'œdème, elle est rarement épaissie et surtout, elle descend de part et d'autre de l'œdème (voir plus haut fig. 8-27e et 8-28c). Il n'y a donc probablement pas de réelle traction et l'amalgamer avec l'OMD tractionnel, comme cela est souvent le cas dans les publications, est source de confusion et de biais dans les résultats.

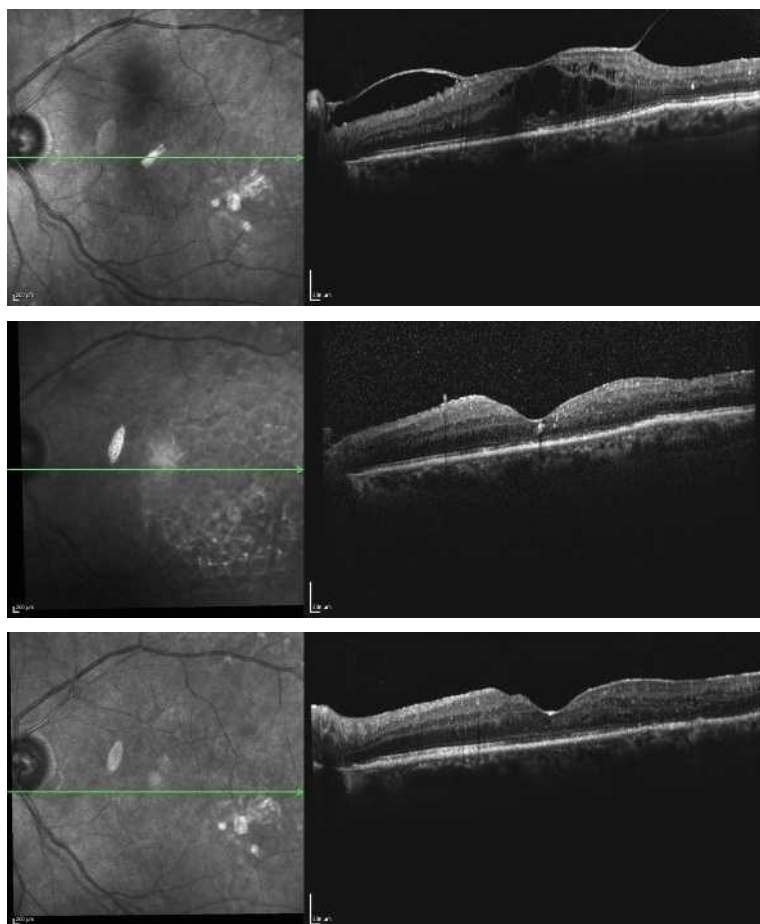
L'indication de vitrectomie doit être portée devant toute baisse d'acuité visuelle significative due à un OM associé à une traction vitréenne. Ce diagnostic peut être clinique dans les formes caractéristiques avec la constatation au fond d'œil d'une logette ou d'un épaississement maculaire, sans décollement postérieur du vitré et d'une hyaloïde postérieure brillante et tendue (voir plus haut fig. 8-22). Ce phénomène ne peut être vu que de façon dynamique en faisant varier l'incidence de la lentille d'examen. Ces formes se rencontrent volontiers dans les rétinopathies diabétiques proliférantes qui ont été inactivées par une photocoagulation panrétinienne. On peut également retrouver des tractions authentiques sans épaississement de la hyaloïde postérieure. Si on peut parfois suspecter le diagnostic, seul l'OCT permet de le confirmer en retrouvant l'aspect caractéristique précédemment décrit. Il n'est pas nécessaire d'essayer de traiter l'OM par photocoagulation ou injections intravitréennes dans ces cas.

Une alternative à la vitrectomie pourrait être la vitréolyse enzymatique mais avec probablement des résultats médiocres : même en l'absence de membrane épéritinienne associée, qui est presque une contre-indication à son utilisation, l'expérience clinique

montre qu'en cas d'OMD tractionnel, l'adhérence vitréorétinienne est particulièrement forte et difficile à lever pendant la chirurgie.

La technique chirurgicale est bien codifiée : elle consiste en la réalisation d'une vitrectomie dont le but principal est de séparer la hyaloïde postérieure de son attache maculaire. Tous les autres gestes possibles ont été décrits (pelage de la limitante interne, injection finale d'anti-VEGF, de cortisone, etc.), mais le seul point important est de bien voir cette hyaloïde postérieure. Lorsqu'elle est épaissie, elle est souvent brillante, tendue. Il faut pratiquer une ouverture dans une zone où elle est séparée de la rétine et on parvient dès lors à la retirer complètement. L'adhérence maculaire est habituellement forte ou du moins le sommet de l'œdème fragile et il faut être prudent pour éviter de transformer le kyste fovéolaire en trou lamellaire. Quand la hyaloïde postérieure n'est pas épaissie, la technique est la même que celle utilisée en cas de traction vitréomaculaire idiopathique en commençant par soulever la hyaloïde postérieure au niveau de la papille puis en la retirant de l'aire maculaire prudemment en raison de l'attache fovéolaire. Parfois, la hyaloïde postérieure est moins visible et on doit s'aider soit de cristaux de triamcinolone, soit de colorants spécifiques mais cette éventualité est rare dans cette indication. En cas de membrane épéritinienne associée se réfléchissant sur la face postérieure de la hyaloïde postérieure, elle devra être enlevée en bloc avec celle-ci.

Les résultats de la vitrectomie sont assez concordants dans les différentes études qui ont individualisé cette entité, lorsque les images OCT confirment les critères d'inclusion des patients en montrant une vraie traction répondant aux critères de définition (c'est-à-dire le sommet de l'œdème ne doit pas être plus haut que la hyaloïde postérieure) [12–14]. Dans ces cas, l'amélioration anatomique constatée sur l'épaisseur centrale de la rétine est de 80 %, l'amélioration visuelle étant le plus souvent parallèle (fig. 8-91).



a
b
c

Fig. 8-91 Résultat de la vitrectomie dans un cas d'œdème maculaire diabétique tractionnel.

a. Aspect d'OMD tractionnel chez une patiente pseudophaque. La hyaloïde est épaissie et remonte au-dessus du sommet de l'œdème. L'adhérence est large. L'acuité visuelle est de 20/200. b. Six mois après la vitrectomie, l'OM a disparu. La vision est remontée à 20/40. c. Quatre ans plus tard, la situation est stable, l'œdème n'a pas récidivé, l'acuité visuelle est de 20/50.



C'est le cas dans les premières études et jusque dans les années 2004 environ [4–6]. Les études postérieures, qu'elles soient prospectives ou rétrospectives, semblent avoir moins respecté ces critères d'inclusion stricts et souvent, l'indication chirurgicale est portée devant un œdème simplement associé à un vitré non décollé et on retrouve dans ces cas des taux de succès beaucoup plus variables, par exemple de 28 à 49 % dans l'étude pourtant prospective du DRCRnet [15]. Cette étude de référence est en fait plus proche de la vie réelle que d'une étude prospective contrôlée, le diagnostic de « traction » étant laissé à l'appréciation du chirurgien du fait de l'absence de lecture centralisée des OCT préopératoires. Par ailleurs, si la vitrectomie avait comme but essentiel de retirer la hyaloïde postérieure, elle était associée à un pelage de membrane épitréiniennne dans 61 % des cas, une ablation de la membrane limitante interne dans 54 % des cas, une photocoagulation panrétinienne peropératoire dans 40 % des cas et une injection intravitréenne de triamcinolone en fin d'intervention dans 60 % des cas, etc.

Vitrectomie et œdème maculaire non tractionnel

Cette situation concerne tous les œdèmes du diabétique non associés à un aspect typique de traction vitréomaculaire tel qu'il a été décrit précédemment, avec ou sans DPV, avec ou sans membrane épitréiniennne associée. Les études publiées sur le sujet sont nombreuses [9, 12], mais le plus souvent non concluantes. 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 photocoagulation panrétinienne ou focale sur des micro-anévrismes ; les données de ces études sont le plus souvent rétrospectives. Dans ces études, les suivis sont habituellement limités à 6 mois, elles ne tiennent pas compte du statut cristallin et s'intéressent plus aux résultats anatomiques que fonctionnels. Le niveau d'équilibre du diabète et de la pression artérielle n'est jamais précisé. La seule constante de ces études est la présentation de résultats positifs qui ne peuvent qu'interpeller le lecteur.

La plupart des études de grande taille ont été réalisées avant l'utilisation maintenant quasiment généralisée des anti-VEGF de première intention. Les indications étaient essentiellement portées sur des œdèmes réfractaires à une photocoagulation focale ou en grille avec des résultats habituellement bons quant à l'épaisseur maculaire centrale en OCT et décevants en termes de gain d'acuité visuelle. La présence d'un DPV ou non, le pelage ou non d'une membrane épitréiniennne ne semblaient pas modifier ces résultats [9, 12]. La seule question semblait être l'intérêt du pelage associé de la membrane limitante interne (MLI) [13, 14]. Pour certains, en cas de vitréoschisis, il semblait être le seul moyen d'être sûr d'avoir enlevé complètement les résidus corticaux à la surface de la rétine. Pour d'autres, cette dissection aurait également un rôle de levée des barrières entre la rétine et la cavité vitréenne, permettant une meilleure oxygénation rétinienne à partir de la cavité vitréenne et une élimination des cytokines et du VEGF de la rétine vers le vitré. Cette hypothèse semble confirmée par une étude, sur un petit nombre de cas, rapportée par Gandorfer et al. [13] qui retrouvaient une amélioration de l'œdème résistant à une vitrec-

tomie préalable et réopéré avec ablation de la limitante interne laissée lors de la première intervention. Dans une étude publiée en 2007 [16], la comparaison de la vitrectomie avec pelage de la limitante interne et de la photocoagulation en grille sur deux groupes de 12 patients n'ayant pas eu de traitement de l'œdème depuis au moins 6 mois montrait une supériorité de la vitrectomie en termes de diminution de l'épaisseur maculaire, mais aucune différence significative en termes d'acuité visuelle finale. Le suivi de cette étude était de 6 mois. Cette étude a été confirmée par une autre étude [17], publiée l'année suivante. Figueroa et al. [18] en 2008 publiaient une étude prospective sur trois groupes de patients : le groupe 1 (11 patients aux antécédents de glaucome) et le groupe 2 (11 patients randomisés) bénéficiaient d'une vitrectomie avec pelage de la MLI, le groupe 3 (20 patients randomisés) était traité par vitrectomie avec pelage de la MLI et injection en fin d'intervention de triamcinolone. À l'issue de 18 mois de suivi, aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes même si la réduction de l'épaisseur rétinienne était initialement plus rapide dans le groupe recevant de la triamcinolone. À 1 an, il n'y avait plus de différence en termes d'épaisseur maculaire et aucune amélioration visuelle significative n'avait été observée au cours du suivi. Dans une étude récente [19], comparant rétrospectivement deux groupes de patients vitrectomisés avec pelage de la MLI, pour œdème soit tractionnel soit non tractionnel, Bonnin et al. ne retrouvaient pas de différence à 3 ans entre les deux groupes en termes de gain d'acuité visuelle et de réduction d'épaisseur maculaire centrale. Ces résultats rejoignent une ancienne étude de Yamamoto et al. réalisée en 2001 [9] qui retrouvait un effet identique de la vitrectomie dans les quatre groupes de patients étudiés : sans DPV et sans membrane épitréiniennne (MER), sans DPV et avec MER, avec DPV et avec MER et avec DPV sans MER associée. Plus récemment, une étude comparative intra-individuelle portant sur 120 yeux de 60 patients [20], opérés pour œdème diffus sans traction, sans DPV ni MER et suivis 5 ans (tous les patients phaqes étaient opérés dans le même temps du cristallin) ne retrouvait aucune différence de résultats visuels entre les yeux avec et sans pelage de la MLI. Cette étude, débutée en 1999, ne comportait pas de mesure de l'épaisseur maculaire en OCT.

La seule étude comparative de la vitrectomie et pelage de la MLI avec les anti-VEGF (bévacizumab) et la photocoagulation a été publiée récemment par Romano et al. [21]. Elle est malheureusement rétrospective avec des critères de choix du traitement peu clairs. Elle montre que seul le traitement par IVT donne une amélioration visuelle, alors que la vitrectomie avec pelage de la MLI est le meilleur moyen de provoquer une réduction de l'épaisseur maculaire centrale, éventuellement même une évolution vers l'atrophie centrale. Une hypothèse pour expliquer cette évolution serait le traumatisme des cellules de Müller lors du pelage.

Il est néanmoins parfois légitime de s'interroger sur l'intérêt d'une vitrectomie en cas de membrane épitréiniennne associée à l'OMD. C'est un cas de figure fréquent, la membrane épitréiniennne étant souvent associée à un décollement du vitré incomplet. Dans ces cas, il est difficile d'évaluer le rôle joué par la membrane dans la pathogénie de l'OMD et l'importance de la rétraction tangentielle due à la membrane. Les résultats des études sus-citées ne plaident pas en faveur d'une vitrectomie systématique. Toutefois, une vitrectomie peut être proposée dans certains cas de membrane épitréiniennne épaisse, entraînant des plis rétiens et une rétraction importante du pôle postérieur (voir plus haut chapitre 8.7) [22]. Dans les autres cas, lorsque la membrane est plus fine, la vitrectomie ne sera proposée qu'en cas d'échec des autres traitements disponibles.

Le tableau 8-19 résume les études ayant évalué les résultats de la vitrectomie pour un OM non tractionnel, avec un suivi d'au

Tableau 8-19 – Comparaison des différentes études ayant évalué l'effet de la vitrectomie pour les œdèmes diabétiques non tractionnels.

Étude	EM initiale	EM à 1 an	AV (Logmar) initiale	Gain AV (lettres ETDRS) à 1 an
Yamamoto [9]	464	224	0,78	9
Shimonagano [12]	516	271	0,78	10
Figuerola [18]	409	280	0,7	3
Patel [17]	364	337	0,25	2
Bonnin (groupe sans traction) [19]	539	309	0,78	7
Romano (groupe vitrectomie) [21]	432	243	0,48	1

AV : acuité visuelle, EM : épaisseur maculaire.

moins 12 mois. Il semble que la vitrectomie puisse avoir un rôle pour diminuer l'épaississement maculaire, surtout en cas d'épaisseur initiale importante, supérieure à 400 μ . La question est de savoir s'il s'agit d'un retour à une épaisseur normale ou, avec le temps, d'une évolution vers l'atrophie. L'acuité visuelle s'améliore seulement si elle est très basse en préopératoire et il n'y a pas de parallélisme entre l'épaisseur maculaire et l'acuité visuelle finale. Il n'y aurait ainsi pas d'intérêt à proposer une vitrectomie pour les œdèmes modérés avec une acuité visuelle peu altérée.

Conclusion

Les résultats à attendre de la vitrectomie pour OM ne semblent pas clairs en l'absence d'étude prospective randomisée, impossible à réaliser de nos jours en raison de la complexité et des coûts des procédures à mettre en œuvre. Il semble certain que la chirurgie reste le traitement de choix des œdèmes tractionnels (associés à une traction vitréomaculaire), peut-être même en première intention quand les critères diagnostiques définis cliniquement et sur l'OCT sont réunis avec une traction vitréenne focale ou peu étendue mais en tout cas isolée, sans MER associée. Dans ces cas, une simple ablation de la hyaloïde postérieure sans pelage additionnel de la MLI est suffisante, ce dernier geste pouvant être source d'atrophie maculaire ultérieure.

Pour les cas d'œdèmes sans traction, aucun consensus n'est réuni avec des résultats discordants selon les études. On peut proposer la vitrectomie après échec des autres traitements disponibles avec parfois de bonnes surprises anatomiques (fig. 8-92, 8-93 et eFig. 8-24), plus rarement fonctionnelles. La durée des résultats est variable avec cependant une récurrence fréquente de l'œdème avec le temps.

Nous citerons pour finir les conclusions d'une méta-analyse de 2014 [23] : « Il y a peu de preuve en faveur d'une intervention chirurgicale pour œdème maculaire diabétique en l'absence de membrane épirétinienne ou de traction vitréomaculaire. Bien que l'effet de la vitrectomie semble supérieur à celui du laser sur la structure de la rétine à 6 mois, il n'y a plus de bénéfice prouvé à 12 mois. De plus, il n'y a aucune preuve suggérant une supériorité de la vitrectomie sur le laser en termes de résultats visuels. »

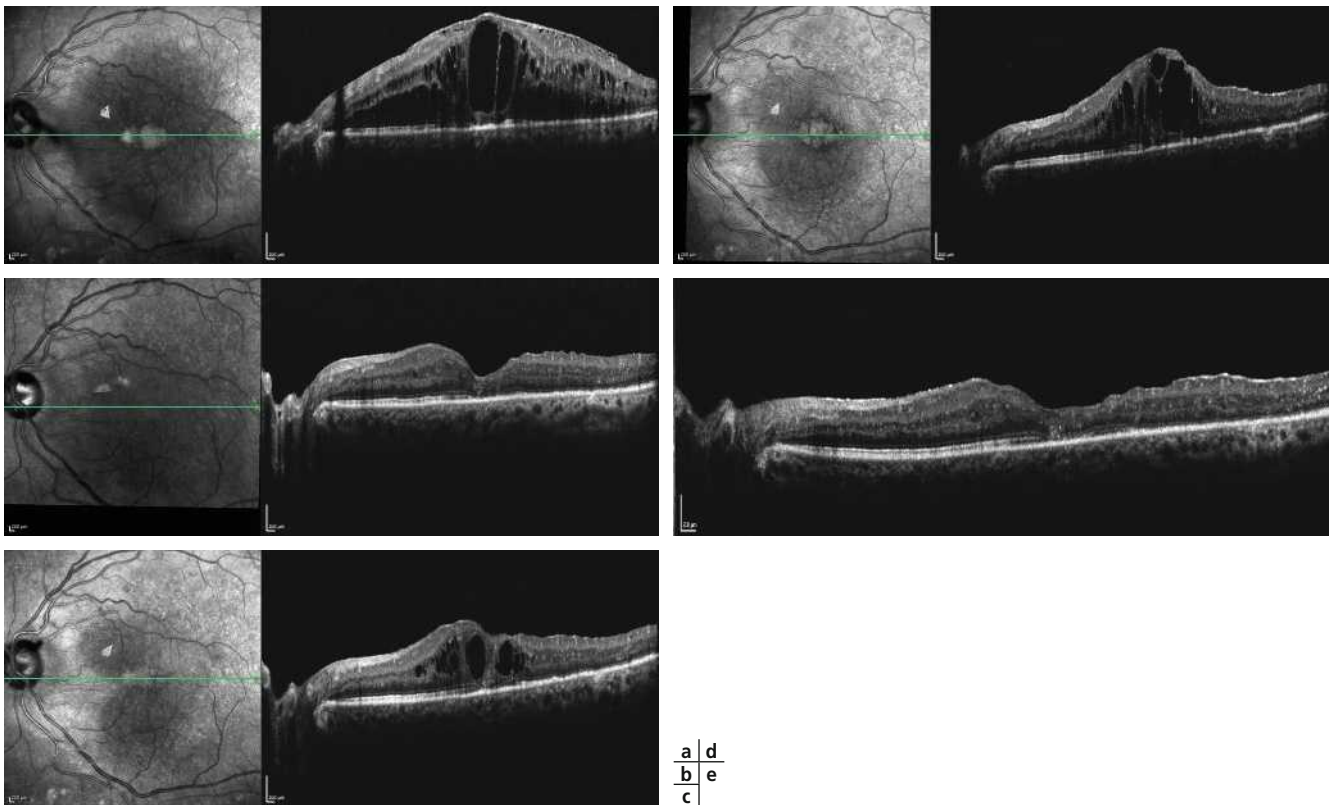
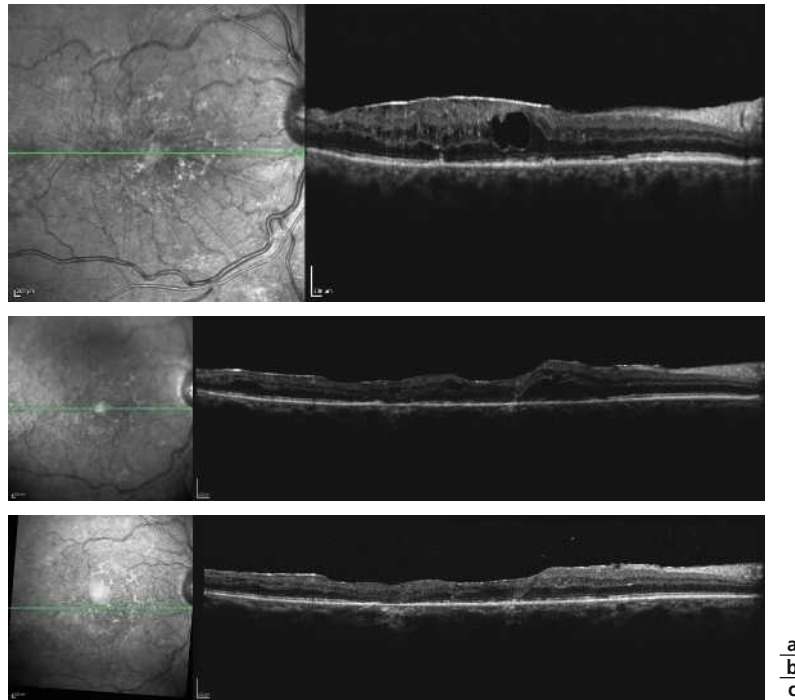


Fig. 8-92 Résultat de la vitrectomie dans un cas d'œdème maculaire diabétique non tractionnel.

a. Aspect d'OMD sans traction vitréenne chez une patiente monophthalme et pseudophaque présentant une hypertension majeure après injection de triamcinolone. L'épaississement maculaire est considérable, associé à une membrane épirétinienne. Le vitré n'est pas décollé. L'acuité visuelle préopératoire est de 20/100. b. Aspect postopératoire, 2 mois après vitrectomie et pelage de la MLI. L'épaisseur maculaire s'est quasiment normalisée, l'acuité visuelle est de 20/40. Il existe une interruption centrale de l'ellipsoïde. c. Six mois après la vitrectomie, l'œdème commence à récidiver mais l'acuité visuelle reste inchangée à 20/40. d. Aggravation de la récurrence de l'OM avec baisse d'acuité visuelle à 20/63. e. OCT de la même patiente après huit injections intravitréennes d'anti-VEGF réalisées toutes les 6 semaines. L'épaississement rétinien s'est réduit et l'acuité visuelle s'est améliorée à 20/32.



a
b
c

Fig. 8-93 Œdème maculaire diabétique associé à une membrane épirétinienne.

a. Aspect préopératoire. Il existe une fine membrane épirétinienne associée à l'œdème, responsable d'un plissement rétinien. L'acuité visuelle est de 20/200. b. Aspect 5 mois après vitrectomie, pelage de la MER, ablation de la MLI et injection de triamcinolone : il reste quelques kystes rétiens. L'acuité visuelle est de 20/40. c. Même patient, 2 ans après la vitrectomie. L'amincissement rétinien confine à l'atrophie. L'acuité visuelle est inchangée à 20/40.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Stefansson E, Landers M, Wolbarsht M. Increased retinal oxygen supply following pan retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981 ; 129 : 308-21.
- [2] Nasrallah FP, Jalkh AE, Coppenolle FV, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988 ; 95 : 1335-9.
- [3] Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreofoveal separation. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 135 : 116-8.
- [4] Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Camp RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 753-9.
- [5] Van Effenterre G, Guyot Argenton CL, Guiberteau B, et al. Œdèmes maculaires induits par la contraction de la hyaloïde postérieure. *J Fr Ophtalmol* 1993 ; 16 : 602-10.
- [6] Harbour W, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with posterior hyaloid thickening and contraction. *Am J Ophthalmol* 1996 ; 121 : 405-13.
- [7] Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 131 : 44-9.
- [8] Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996 ; 122 : 258-60.
- [9] Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema : the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 132 : 369-77.
- [10] Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw DAH. A randomized controlled feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macular edema ? *Br J Ophthalmol* 2005 ; 89 : 81-6.
- [11] Massin P, Duguid G, Erginay A, et al. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 135 : 169-77.
- [12] Shimonagano Y, Makiuchi R, Miyazaki M, et al. Results of visual acuity and foveal thickness in diabetic macular edema after vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol* 2007 ; 51 : 204-9.
- [13] Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000 ; 20 : 126-33.
- [14] Asami T, Terasaki H, Kachi S, et al. Ultrastructure of internal limiting membrane removed during plasmin assisted vitrectomy from eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 231-7.
- [15] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Vitrectomy for diabetic macular edema and vitreo macular traction. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1087-93.
- [16] Kumar A, Sinha S, Azad R, et al. Comparative evaluation of vitrectomy and dye enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. *Graefes's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 ; 245 : 360-8.
- [17] Patel JJ, Hykin PG, Schadt M, et al. Diabetic macular oedema : pilot randomised trial of pars plana vitrectomy vs. macular argon photocoagulation ? *Eye* 2006 ; 20 : 873-81.
- [18] Figueroa MS, Contreras I, Noval S. Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina* 2008 ; 28 : 420-6.
- [19] Bonnin S, Sandali O, Bonnel S, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling for tractional and nontractional diabetic macular edema : long-term results of a comparative study. *Retina* 2014 ; 35 : 921-8.
- [20] Kumagai K, Hangai M, Ogino N, Larson E. Effect of internal limiting membrane peeling on long term visual outcomes for diabetic macular edema. *Retina* 2015 ; 35 : 1422-8.
- [21] Romano MR, Romano V, Vallejo-Garcia JL, et al. Macular hypotrophy after internal limiting membrane removal for diabetic macular edema. *Retina* 2014 ; 34 : 1182-9.
- [22] Sitbon A, Dupas B, Chahed S, et al. Efficacité de la vitrectomie dans l'œdème maculaire diabétique associé à une membrane épimaculaire. *J Fr Ophtalmol* 2013 ; 36 : 830-5.
- [23] Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema : a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2014 ; 49 : 188-95.

11 – SYNTHÈSE : SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

P. MASSIN

L'essentiel

- L'OMD n'est pas une entité unique.
- Il résulte de plusieurs mécanismes pathogéniques qui peuvent être associés (rupture de la BHR, altération des mécanismes de déshydratation de la rétine : voir chapitre 8.2). Il peut être aussi aggravé par des facteurs systémiques (HTA) ou oculaires (traction vitréomaculaire).
- Il existe donc plusieurs formes cliniques de l'OMD et il est important avant d'entreprendre son traitement de connaître sa nature. Cette démarche aidera à faire le choix thérapeutique le mieux adapté.

I Bilan préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique a pour but de phénotyper l'OMD mais également le patient. En effet, l'OMD s'inscrit dans une pathologie systémique dont il est l'une des complications et il est donc essentiel de recueillir l'ensemble des données concernant le diabète et les facteurs de risque associés (HTA, dyslipidémie, etc.). Une collaboration interdisciplinaire avec le diabétologue, le médecin généraliste, le cardiologue, etc. est donc un préalable indispensable à la bonne prise en charge d'un OMD.

L'interrogatoire doit recueillir les données cliniques concernant le patient diabétique et l'OMD (fig. 8-94). L'examen clinique comprend une mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée pour évaluer le retentissement fonctionnel, un examen biomicroscopique complet du segment antérieur sans oublier de rechercher une éventuelle rubéose irienne, une mesure de la pression intraoculaire et un examen biomicroscopique du segment postérieur, qui doit préciser l'état du vitré et la sévérité de la rétinopathie diabétique (RD) associée.

Les examens complémentaires comprennent :

- l'OCT : elle permet d'affirmer le diagnostic d'œdème, d'objectiver l'épaississement maculaire, de le localiser et de le quantifier ; elle permet en outre l'analyse des modifications des structures intrarétiniennes associées à l'OMD et de l'interface vitréomaculaire. Elle objective ainsi la présence de facteurs prédictifs péjoratifs pour l'acuité visuelle (atrophie étendue des photorécepteurs ou amincissement de la rétine interne, par exemple) ;

- les photographies en couleurs du fond d'œil du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne : 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 RD associée à l'OMD ;

- l'angiographie à la fluorescéine : elle précise les sources des diffusions à l'origine de l'OMD, ainsi que la sévérité des occlusions capillaires maculaires associées à l'OMD, facteur pronostic important.

Au terme de ces examens, il sera possible de préciser le type de l'OMD et sa sévérité selon la classification de l'OMD exposée au chapitre 8.7 [1], son retentissement fonctionnel et parfois de se prononcer sur l'avenir visuel du patient en fonction des facteurs pronostiques recueillis pendant le bilan. Celui-ci pourra, dans certains cas, identifier un facteur aggravant majeur dont le seul traitement peut suffire à faire régresser l'OMD (HTA très déséquilibrée, traction vitréomaculaire, etc.).

Il sera ensuite nécessaire de faire la synthèse des facteurs influençant la décision thérapeutique (fig. 8-94).

Traitement de l'œdème maculaire diabétique

■ QUAND DÉBUTER LE TRAITEMENT ?

L'heure du début du traitement dépend essentiellement de l'acuité visuelle.

En l'absence de baisse de l'acuité visuelle :

- l'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable ;
- le seul traitement à envisager est celui d'éventuelles fuites focales accessibles au traitement par laser. Il sera débuté sans tarder lorsqu'existe une menace visuelle, notamment en cas d'OM modéré ou sévère ;

- sinon, une surveillance est recommandée (pas d'indication préventive aux IVT en l'absence de données complémentaires du fait du risque d'endophtalmie et de la possible amélioration spontanée de l'OMD).

S'il existe une baisse de l'acuité visuelle significative due à un œdème maculaire sévère :

- lorsqu'il existe un grand déséquilibre des facteurs systémiques « inaugural », sans prise en charge antérieure, on peut attendre 2 à 3 mois avant d'instaurer un traitement par IVT, l'équilibration des facteurs systémiques pouvant permettre d'améliorer l'OMD ;

- sinon, même s'il n'y a pas d'urgence à traiter, il est recommandé de ne pas trop attendre, un trop grand retard à la mise

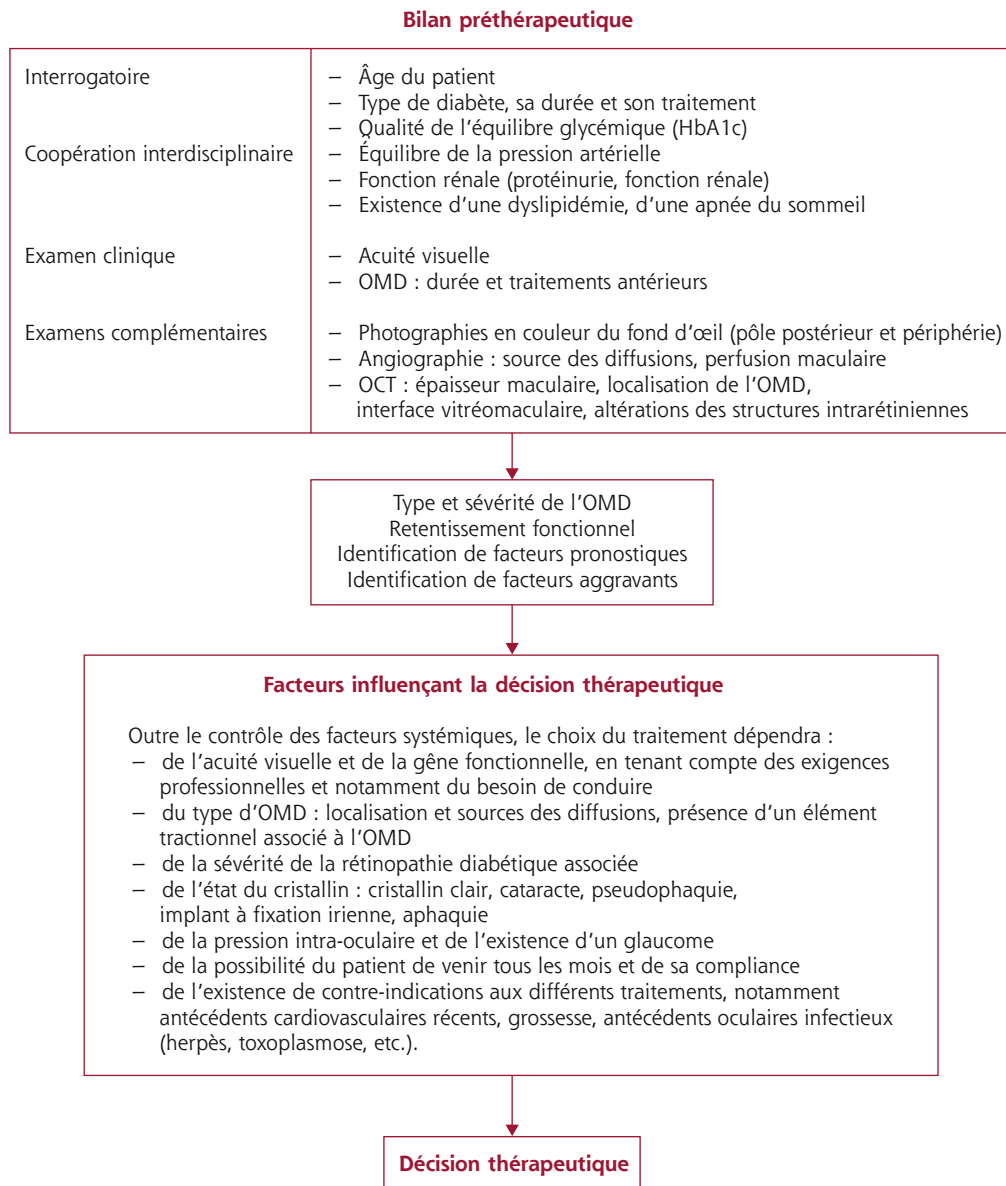


Fig. 8-94 Démarche thérapeutique devant un œdème maculaire diabétique.

en route du traitement par injections étant délétère. Au vu des données récemment publiées, notamment du protocole T [2], il paraît légitime de débiter le traitement par injections dès que l'acuité visuelle chute à 7/10 Parinaud 3 ou moins. Le traitement de première intention consiste dans la majorité des cas à réaliser des IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes.

■ QUEL TRAITEMENT (fig. 8-95) [3] ?

TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION

Laser

Le traitement par laser est indiqué de première intention :

- en cas d'OM modéré, n'atteignant pas la région centrale ;
- et éventuellement en cas d'OM sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrismes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale.

Le traitement sera réalisé avec une intensité modérée et à distance prudente du centre de la macula. Seules les lésions (notamment les micro-anévrismes) situées à plus de 750 à 1000 μ du centre de la macula seront traitées. L'application d'impacts de laser plus proches du centre de la macula n'est pas recommandée (voir plus haut chapitre 8.10).

En dehors de ces circonstances, le traitement par laser n'est indiqué qu'en deuxième intention, comme éventuel complément du traitement par IVT sur des zones d'épaississement périfovéales résiduelles.

Injections intravitréennes

Les IVT sont proposées comme traitement de première intention dans la grande majorité des cas d'OMD sévère responsable d'une baisse d'acuité visuelle.

Trois traitements peuvent être proposés en première intention : le ranibizumab, l'aflibercept ou l'implant de dexaméthasone.

Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGF (ranibizumab ou aflibercept) sera proposé de première intention :

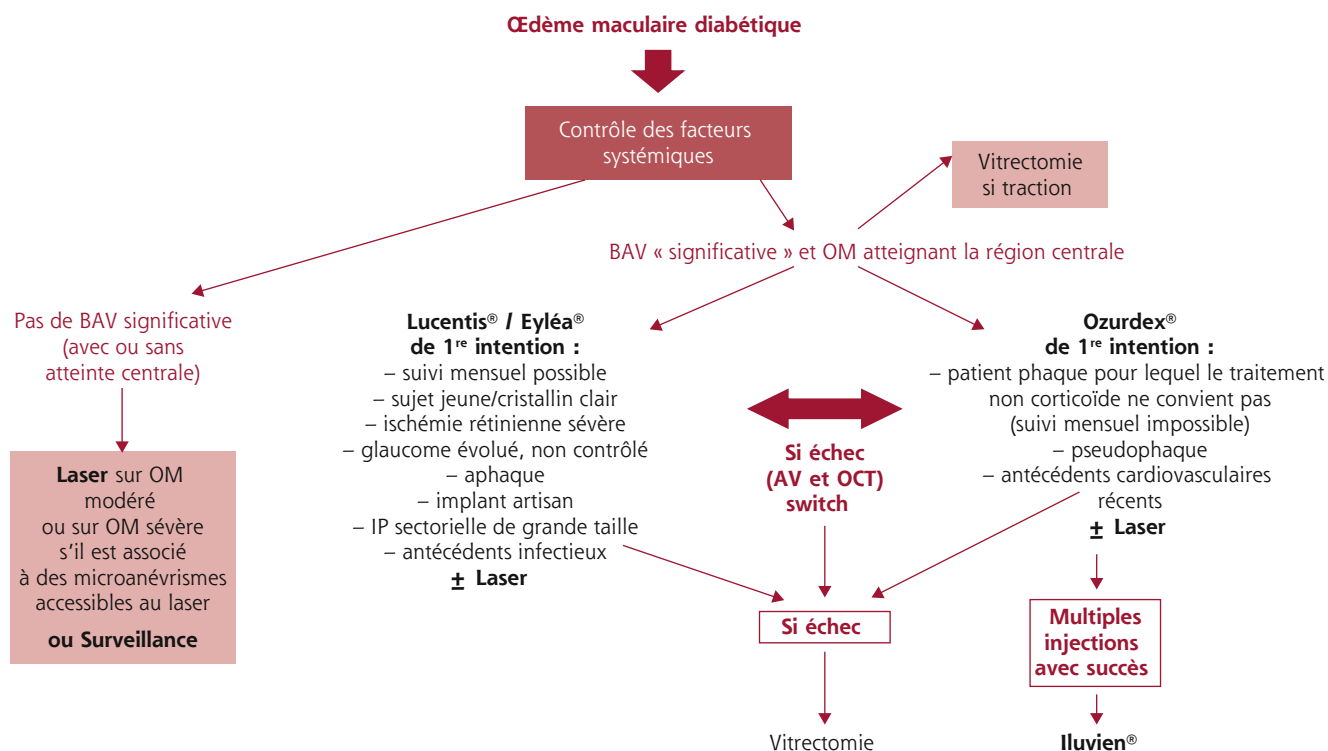


Fig. 8-95 Algorithme thérapeutique devant un œdème maculaire diabétique.

AV : acuité visuelle ; BAV : baisse d'acuité visuelle ; IP : iridectomie périphérique ; OM : œdème maculaire diabétique.

– d'autant plus qu'il existe une ischémie rétinienne périphérique sévère et, a fortiori, une rubéose irienne ;

– en l'absence de contre-indications aux anti-VEGF : antécédents cardiovasculaires récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois), grossesse ;

– mais à condition qu'un suivi mensuel soit possible, indispensable au cours de la première année ;

– en cas de contre-indications à l'implant de dexaméthasone.

Le choix entre les deux anti-VEGF disponibles, ranibizumab ou aflibercept, sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison en face à face entre les deux traitements aux doses commercialisées en Europe.

Le traitement par IVT de l'implant de dexaméthasone pourra être proposé de première intention, conformément à l'AMM :

– chez le patient pseudophaque ;

– chez le patient phaque, pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible (difficultés de déplacement, patient peu compliant, ou ne souhaitant pas venir tous les mois), ou lorsqu'il existe des contre-indications au traitement par anti-VEGF (voir ci-dessus). S'il s'agit d'un sujet jeune, dont le cristallin est clair, il devra être prévenu du risque de cataracte lié à l'utilisation des corticoïdes ;

– ce traitement est contre-indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré. Il est habituel de ne pas l'utiliser chez des glaucomateux traités par bithérapie, d'aphaquie, en présence d'un implant à fixation irienne, ou d'une iridectomie périphérique de grande taille et en cas d'antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose, etc.).

Le schéma thérapeutique de ces traitements est proposé dans les encadrés 8-3 à 8-6.

Tel qu'indiqué ci-dessus, un traitement pas laser pourra être proposé, comme éventuel complément du traitement par IVT sur des zones d'épaississement périfovéales résiduelles, en respectant les précautions déjà énoncées.

Vitrectomie

Une vitrectomie peut être proposée en cas d'OMD tractionnel, c'est-à-dire s'il existe une traction vitréomaculaire évidente en OCT ou une membrane épimaculaire épaisse en cas d'OM sévère responsable d'une baisse visuelle.

S'il existe un doute sur l'existence d'une traction, une vitrectomie pourra être proposée devant l'échec des traitements par IVT.

TRAITEMENT DE DEUXIÈME INTENTION

En cas d'inefficacité du traitement intravitréen initial, un changement de traitement par une des autres molécules pourra être réalisé, en respectant les contre-indications respectives.

Enfin, le traitement par implant d'acétonide de fluocinolone (Iluvien®) pourra être proposé aux patients insuffisamment répondeurs aux traitements par anti-VEGF. S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de plus courte durée a déjà été démontrée et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes. Son absence de remboursement actuelle limite son utilisation.

■ CAS PARTICULIERS

– Grossesse : comme indiqué dans le chapitre 8.8, il est recommandé de ne pas traiter l'OMD pendant la grossesse, celui-ci dis-

Encadré 8-3**Schéma thérapeutique du traitement par ranibizumab**

Indication dans l'OMD sévère associé à une baisse visuelle.
Traitement en 3 PHASES, conduit à la fois en fonction de l'acuité visuelle et de l'OCT :

- **phase I, induction** : 3 IVT mensuelles :
 - bilan AV + OCT dans les 15 jours suivant la troisième injection,
 - permet de juger si le patient est répondeur au traitement,
 - patient REPONDEUR : gain AV \geq 5 lettres ou réduction de l'EMC \geq 10 % ;
- **phase II, traitement intensif** :
 - si le patient est répondeur, poursuivre les injections mensuelles jusqu'à STABILISATION de l'acuité visuelle ET de l'épaisseur maculaire,
 - STABILISATION : Δ AV $<$ 5 lettres et Δ EMC $<$ 10 % au cours de 3 évaluations successives ;
- **phase III, éviter la récidive** :
 - soit suivi mensuel (PRN) et reprise des injections en cas de diminution de l'acuité visuelle et/ou augmentation de l'épaisseur maculaire,
 - soit stratégie « treat and extend » comprenant des injections réalisées avec des intervalles croissants mais un délai raccourci en cas de récidive de l'OMD.

Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par ranibizumab sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

Δ AV : variation d'acuité visuelle ; Δ EMC : variation épaisseur maculaire centrale.

Encadré 8-4**Schéma thérapeutique du traitement par aflibercept**

Indication dans l'OMD sévère associé à une baisse visuelle.

- Traitement réalisé selon le schéma fixe de l'AMM : injection 1 fois/mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois.
- Il est recommandé néanmoins de s'assurer d'une réponse fonctionnelle et/ou anatomique au traitement après 3 à 4 injections.
- Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par aflibercept sera interrompu et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.
- Après les 12 premiers mois de traitement par aflibercept, l'intervalle entre 2 injections peut être élargi en fonction des résultats visuels et anatomiques.
- À la suite de la publication du protocole T, il paraît légitime d'utiliser aussi un protocole PRN basé sur l'acuité visuelle et l'OCT, comprenant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle et de l'EMC (STABILITÉ : Δ AV $<$ 5 lettres et Δ EMC $<$ 10 % au cours de 3 évaluations successives).

Δ AV : variation d'acuité visuelle ; Δ EMC : variation épaisseur maculaire centrale.

Encadré 8-5**Schéma thérapeutique du traitement par implant de dexaméthasone**

Indication dans l'OMD sévère associé à une baisse visuelle.

- Après la première injection, visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois comprenant mesure de la pression intra-oculaire, de l'acuité visuelle et OCT.
- En cas d'hypertonie oculaire $>$ 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé dans les 15 jours suivant l'injection, uniquement après la première injection.
- Lors de la deuxième injection, en l'absence d'hypertonie constatée lors de la première injection, un seul contrôle pressionnel entre 1 et 2 mois post-injection est recommandé.
- Lors des injections ultérieures, la visite de 4 mois post-injection permet d'évaluer la pérennité de l'action de la molécule afin de définir la nécessité de réinjection.
- Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la première injection, ou si une hypertonie oculaire sévère non contrôlable survient, le traitement par dexaméthasone sera interrompu et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

Encadré 8-6**Schéma thérapeutique du traitement par implant de fluocinolone**

- Visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois comprenant mesure de la pression intra-oculaire, de l'acuité visuelle et OCT.
- En cas d'hypertonie oculaire $>$ 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé au 7^e jour.
- Le contrôle de la pression oculaire sera poursuivi ultérieurement tous les 3 mois, car l'apparition de l'hypertonie peut être retardée.

paraissant après l'accouchement dans la majorité des cas. Les traitements par anti-VEGF doivent être évités pendant la grossesse et les corticoïdes sont peu recommandés, les patientes étant jeunes et phaques dans la majorité des cas.

– Rétinopathie diabétique floride et OMD : comme indiqué dans le chapitre 8.8, si l'acuité visuelle est normale ou modérément diminuée, la PPR à elle seule peut permettre une disparition de l'OMD, même si l'injection d'anti-VEGF permet de réaliser plus lentement, et donc avec moins de risque, la PPR. Si l'acuité visuelle est sévèrement réduite, le traitement par IVT d'anti-VEGF sera associé à la PPR, en étant vigilant sur le risque de rétraction d'une éventuelle fibrose.

– La chirurgie de la cataracte peut aggraver un OMD préexistant (voir chapitre 8.8). En cas d'OMD préexistant atteignant

la région centrale, un traitement par IVT d'anti-VEGF ou par implant de dexaméthasone sera entrepris avant la chirurgie et poursuivi en postopératoire. En cas d'apparition d'un OMD après la chirurgie, le traitement de choix est l'implant de dexaméthasone en l'absence de contre-indications, du fait de la composante inflammatoire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Massin P, Baillif S, Creuzot C, et al. Œdème maculaire diabétique : diagnostic et bilan préthérapeutique. *J Fr Ophtalmol* 2015 ; 38 : e187-9.
- [2] 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.
- [3] 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.

Œdème maculaire des occlusions veineuses

COORDONNÉ PAR A. GLACET-BERNARD

1 – ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

J.-F. GIRMENS

L'essentiel

- ▶ Selon les études, la prévalence des occlusions veineuses rétinienne (OVR) est comprise entre 0,3 et 1,6 %. Une méta-analyse récente retrouve une prévalence des OVR de 5,20 pour 1000 (4,42 pour 1000 pour les occlusions d'une branche veineuse rétinienne [OBVR] et 0,80 pour 1000 pour les occlusions de la veine centrale de la rétine [OVCR]). On peut estimer que les OVR concernent près de 308 000 Français.
- ▶ L'incidence (annuelle) est estimée à 1,2 pour 1000 pour les OBVR, 0,4 pour 1000 pour les OVCR, soit environ 33 000 et 10 000 nouveaux cas annuels d'OBVR et OVCR (respectivement) en France. Environ 30 % des patients atteints d'OVR seraient susceptibles de développer un œdème maculaire (OM) responsable de baisse d'acuité visuelle.
- ▶ Prévalence et incidence augmentent avec l'âge, mais toutes les études ne retrouvent pas de différence selon le sexe.
- ▶ Le risque de bilatéralisation est compris entre 7 et 15 % des cas.
- ▶ Si les différentes études épidémiologiques concordent pour l'association des OVR avec hypertension artérielle et hypertonie oculaire ou glaucome, d'autres facteurs de risque potentiels ont été retrouvés (diabète, syndrome d'apnées du sommeil, hyperhomocystéinémie, thrombophilie, hyperviscosité, etc.).

Épidémiologie

Les occlusions veineuses rétinienne (OVR) constituent la deuxième cause de pathologie vasculaire rétinienne après la rétinopathie diabétique. Pourtant, nous ne disposons que de peu de renseignements sur leur épidémiologie [1]. Les OVR se divisent en trois types : les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR), les occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR) et les hémioclusions ou occlusions hémisphériques (OVHR).

Les données épidémiologiques concernant les OVR sont différentes selon que l'on s'intéresse à la population générale ou au recrutement en centre hospitalier. En effet, certaines pouvant passer inaperçues, les OVR sont en fait plus fréquentes en population générale qu'au cours d'une consultation d'ophtalmologie, qui plus est dans des centres spécialisés. En outre, la répartition des

formes diffère également, puisque, contrairement aux effectifs de consultation, où se retrouvent principalement des patients symptomatiques (et parfois les plus graves d'entre eux), les OBVR, plus souvent asymptomatiques, sont plus fréquentes que les OVCR.

■ PRÉVALENCE DES OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES

Six études épidémiologiques [2-7] se sont intéressées à la prévalence des occlusions veineuses rétinienne, retrouvant des taux variant de 0,3 % [4] à 1,6 % [2].

Cette grande variabilité de prévalence entre les études publiées peut s'expliquer par le petit nombre d'occlusions dans chaque étude, des différences méthodologiques (notamment le moyen diagnostique utilisé : fond d'œil, rétinophotographie, etc.), ainsi que de possibles différences ethniques dans la distribution des

facteurs de risque (trois études s'intéressaient à la population caucasienne [2–4], et c'est seulement récemment qu'ont émergé des données concernant d'autres populations ethniques – comme les populations asiatiques [5, 7] ou hispaniques [6], etc. – bien qu'il ne semble pas exister de différence).

Par ailleurs, il est intéressant de noter que la définition des OVR peut varier d'une étude à l'autre, et que tous les stades étaient le plus souvent inclus (de la forme « aiguë », avec hémorragies et dilatations veineuses, aux formes séquellaires avec présence de circulation collatérale). Parmi eux, un certain nombre (non défini) ne présentait donc probablement pas de symptômes.

Enfin, certaines études ne différencient pas les types d'OVR, notamment occlusion de veine centrale (OVCR) et occlusion de branche (OBVR), pourtant importants à distinguer puisqu'ils ne partagent pas exactement les mêmes facteurs de risque, pronostics et traitements [8].

Une méta-analyse récente [1] a combiné les données de 15 études de population internationales afin de mieux estimer la prévalence des occlusions veineuses rétinienne.

Les auteurs ont ainsi sélectionné les études de population comportant des rétiniographies permettant de diagnostiquer une occlusion veineuse rétinienne, et dont les investigateurs ont accepté de fournir les données nécessaires (même en l'absence de publication antérieure) ; il s'agissait principalement d'études :

- américaines : Atherosclerosis Risk in Communities Study, Beaver Dam Eye Study, Cardiovascular Health Study (CHS), Los Angeles Latino Eye Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), Arizona Project on Vision, Evaluation, Research ;
- européennes : EUREYE, Rotterdam Eye Study ;
- asiatiques : Beijing Eye Study, Funagata Study, Handan Eye Study, Hisayama Study, Shihpai Eye Study, Singapore Malay Eye Study from Asia ;
- australienne : Blue Mountains Eye Study.

Les critères retenus pour comptabiliser une OVR étaient précis. Ainsi, une OVCR était définie par l'association d'un œdème rétinien, d'un œdème papillaire, d'hémorragies rétinienne disséminées, et de dilatation veineuse. L'OVCR était qualifiée d'ancienne si un engorgement veineux ou la présence d'anastomoses papillaires étaient constatés. Une OBVR était définie par la présence des mêmes signes dans un secteur rétinien correspondant au territoire de drainage de la veine occluse.

Ainsi, à partir de la population des 15 études retenues (68 751 sujets), la prévalence, standardisée pour l'âge et le sexe, est de 3,77 pour 1000 (intervalle de confiance ou IC : 3,08–4,46) pour les OBVR et 0,65 pour 1000 (IC : 0,49–0,80) pour les OVCR. Les taux de prévalence étaient très différents selon les études, variant pour les OVCR de 0,04 (CHS) à 1,59 pour 1000 (Blue Mountains Eye Study), et de 0,26 (CHS) à 9,32 (Hisayama) pour les OBVR.

En limitant l'analyse aux études qui prenaient en compte plus de deux champs aux deux yeux, soit 49 869 participants, le taux de prévalence est augmenté : 4,42 (IC : 3,65–5,19) pour les OBVR, 0,80 (IC : 0,61–0,99) pour les OVCR et 5,20 (IC : 4,40–5,99) pour toute OVR (pour 1000 adultes).

En utilisant ces taux de prévalence, et en les rapportant à la population mondiale, les auteurs concluent que 16,4 millions (IC : 13,9–18,9) d'adultes sont atteints d'OVR, dont 2,5 millions (IC : 1,9–3,1) souffrent d'une OVCR, et 13,9 millions (IC : 11,5–16,4) sont atteints d'OBVR. De la même manière, en extrapolant ces chiffres à la population française au 1^{er} janvier 2015, on peut estimer que les OVR concernent près de 308 000 Français, dont 252 101 atteints d'OBVR et 55 597 atteints d'OVCR.

Tandis que la prévalence des OVR augmente avec l'âge, la méta-analyse ne retrouve pas de différence de prévalence entre les sexes, contrairement à ce que rapportaient certaines autres études [2, 9–12].

■ INCIDENCE DES OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES

L'étude Beaver Dam nous renseigne sur l'incidence des OVR, avec des chiffres à 5 et 15 ans quasi comparables [3, 13]. Ainsi, suivant une population initialement âgée de 43 à 84 ans, l'incidence d'OBVR à 5 ans est de 0,6 % (1,8 % à 15 ans), celle des OVCR de 0,2 % (0,5 % à 15 ans).

Des chiffres comparables sont rapportés par l'étude australienne Blue Mountains, chez des patients initialement âgés de plus de 49 ans, avec à 10 ans une incidence de 1,2 % pour les OBVR et 0,4 % pour les OVCR [14].

En tentant d'extrapoler ces données à la structure de la population française (au 1^{er} janvier 2015), on peut considérer que l'incidence des OBVR est de l'ordre de 33 000 nouveaux cas annuels, contre 10 000 nouveaux cas annuels d'OVCR.

L'incidence des OVR augmente avec l'âge, avec un maximum dans la tranche d'âge 65–74 ans, ce qui correspond aux moyennes d'âge observées dans d'autres études [9–11, 15]. Par contre, il ne semble là encore pas exister de différence d'incidence selon le sexe.

La bilatéralisation est peu fréquente, observée dans 7 à 15 % des cas, avec un délai moyen d'atteinte du second œil de 19 mois [9, 16]. Dans la Central Vein Occlusion Study, ce risque est évalué à 0,9 % par an [9], plus important pour Hayreh : 7,7 % à 2 ans, 12 % à 4 ans [17].

■ INCIDENCE DE L'ŒDÈME MACULAIRE AU COURS DES OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES

Dans la Beaver Dam Eye Study, 17 cas incidents d'œdème maculaire ont été observés parmi 61 yeux atteints d'OBVR, 7 cas chez 18 yeux atteints d'OVCR [13], soit une incidence de l'œdème maculaire de 28 % (OBVR) à 39 % (OVCR). D'après l'incidence de l'OVR estimée plus haut, environ 13 500 patients développeraient donc un œdème maculaire (OM) secondaire à une OVR chaque année en France (9500 OBVR et 4000 OVCR).

Une étude canadienne [18] s'intéressant aux patients avec baisse d'acuité visuelle due à un OM secondaire à une OVR, retrouve une incidence plus élevée, avec 73 cas identifiés (53 OBVR et 20 OVCR) parmi 47 166 patients de 40 ans et plus sur une durée de 2 ans, soit une incidence annuelle de baisse d'acuité visuelle par OM de 0,056 % (IC 95 % : 0,011–0,072) pour les OBVR et 0,021 % (IC 95 % : 0,008–0,081) pour les OVCR. En rapportant ces chiffres à la population française (33 989 854 Français de plus de 40 ans au 1^{er} janvier 2015), cela représenterait 26 000 nouveaux cas d'OM secondaire à une OVR en France chaque année.

■ Facteurs de risque (tableau 9-1)

Les enquêtes épidémiologiques portant sur les OVR se divisent en deux catégories selon leur recrutement : les enquêtes épidémiologiques (dépistage des OVR dans la population générale) et les enquêtes cas-témoins (à partir de cas diagnostiqués en consultation). Les premières sont théoriquement plus objectives pour appréhender l'existence d'une association à un ou plusieurs facteurs de risque, mais ne portent généralement que sur peu de patients en raison de la relative rareté de la maladie. D'un autre côté, les enquêtes cas-témoins regroupent beaucoup plus de patients, mais sont dès le départ biaisées vers les formes graves et

Tableau 9-1 – Facteurs de risque des OVR et leur niveau de preuve.

Facteurs de risque des occlusions veineuses rétiniennes	Niveau de preuve
Âge	Robuste
Hypertension artérielle	Robuste
Glaucome	Robuste
Apnée du sommeil	Limité
Diabète	Limité
Thrombophilie	Limité
Hyperviscosité	Limité

les sujets jeunes, car ce sont ces cas qui sont le plus susceptibles d'être dirigés vers des centres spécialisés.

Dans ce type d'études, la qualité des groupes témoins et la prise en compte des facteurs confondants est essentielle. Par exemple, l'hypertension artérielle (HTA) et le glaucome sont tous deux associés à une élévation de l'homocystéine sanguine ou au syndrome d'apnées du sommeil. Il faut donc, si on veut évaluer l'existence d'une liaison directe entre un facteur et une OVR, faire une analyse multivariée. Il faut retenir également que toute enquête épidémiologique ne peut établir avec certitude de relation de cause à effet, mais seulement suggérer des relations pathogéniques qui nécessitent d'autres études ciblées pour être validées. De plus, dans une étude donnée, la multiplicité des facteurs considérés augmente le risque d'y retrouver une association fortuite. Enfin, il faut savoir interpréter les chiffres obtenus. Le risque relatif est le paramètre qui exprime le mieux la relation clinique pouvant exister entre un facteur de risque et une maladie. On considère souvent qu'un risque relatif doit idéalement être supérieur à 2 pour être cliniquement significatif. En d'autres termes, statistiquement significatif ne veut pas toujours dire cliniquement significatif.

Les différentes études épidémiologiques mettent toutes en évidence une association significative à l'hypertension artérielle et au glaucome.

■ FACTEURS DE RISQUE ARTÉRIEL

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle, retrouvée en moyenne chez 50 à 60 % des patients, est le principal facteur de risque d'OVR, toutes formes confondues [2, 4, 11, 12, 19], avec un risque relatif compris entre 2 (IC 95 % : 1,2–3,3) [2] et 3,9 (IC 95 % : 2,1–7,2) [19].

SYNDROME DES APNÉES DU SOMMEIL

Le rôle des apnées du sommeil dans la survenue des OVR est controversé. Son association fréquente chez les patients présentant une OVR a été récemment retrouvée dans plusieurs études [20, 21]. L'hypoxie et l'hypercapnie chroniques, responsables de modifications hématologiques (augmentation du taux des facteurs de la coagulation, hyperagrégation plaquettaire, diminution de l'activité fibrinolytique, altération de l'endothélium vasculaire), pourraient favoriser un état d'hypercoagulabilité.

DIABÈTE

Il n'est pas clairement établi que le diabète soit un facteur de risque d'OVR en général ou d'OBVR [2, 6, 13, 19, 22]. Seules trois études retrouvent une association avec les OVCR [12, 13,

23]. Par contre, le diabète est clairement un facteur aggravant [24, 25].

HOMOCYSTÉINE

L'hyperhomocystéinémie plasmatique peut être due à une anomalie enzymatique d'ordre génétique (déficit en méthyltétrahydrofolate réductase ou MTHFR) ou bien à un déficit (nutritionnel ou acquis) en l'un des cofacteurs vitaminiques comme les folates ou la vitamine B₁₂. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque cardiovasculaire reconnu, son taux plasmatique augmente après la phase aiguë des accidents cardiovasculaires et des syndromes coronaires. Son rôle au cours des OVR est controversé, certaines études retrouvant une association, d'autres niant celle-ci (ces divergences sont en grande partie dues à l'absence de prise en compte de la tension artérielle et de l'âge, qui majorent l'homocystéinémie). Une méta-analyse récente portant sur 42 études cas-témoins a réévalué les rapports entre homocystéinémie, déficit génétique en MTHFR et OVR [26] : le niveau plasmatique d'homocystéine semble significativement plus élevé chez les patients atteints d'OVR. Une augmentation de 1 µmol/L est associée avec une augmentation du risque d'OVR d'un facteur 1,4. Par contre, elle n'a pas retrouvé pas d'association entre mutation C677T du gène de la MTHFR et OVR.

■ HYPERTONIE ET GLAUCOME

L'association entre glaucome/hypertonie et OVR est rapportée par de nombreuses études [2, 12, 19, 27]. Ainsi, glaucome et/ou hypertonie oculaire sont retrouvés dans respectivement environ 10 % et 20 % des OVCR, ce qui est significativement plus fréquent que dans la population générale [12, 28]. Une analyse plus approfondie montre qu'en fait cette relation concerne essentiellement les OVCR [29]. De plus, il faut distinguer le rôle de la pression intra-oculaire (PIO) de celui de l'excavation papillaire : une PIO élevée est associée à l'OVCR, mais pas l'excavation papillaire [28]. En revanche, l'excavation papillaire est associée à une forme particulière d'OBVR, le site de l'occlusion étant situé au sein même de l'excavation [30]. Enfin, certaines formes d'OVCR avec bas débit rétinien (« blanc périverneulaire ») sont aggravées par une hypertonie oculaire.

■ FACTEURS DE RISQUE VEINEUX

THROMBOPHILIE

Plus d'une centaine d'études ont tenté de déterminer l'implication d'un ou plusieurs facteurs de risque thrombotique dans la physiopathologie des OVR. Les anomalies de l'hémostase retrouvées chez ces patients sont variables, souvent absentes et dans l'ensemble ne semblent pas jouer un rôle prépondérant. In fine, la présence d'une anomalie ne signifie pas qu'elle soit à l'origine de la maladie, et encore moins qu'il soit utile de la traiter, d'où les limites inhérentes à une telle approche [31].

Mutation Leiden du gène du facteur V

Cette mutation est retrouvée chez environ 5 % des sujets sains. En regroupant les études publiées, on retrouve une prévalence moyenne de la mutation de 8 % chez les patients avec OVR, nettement inférieure à celle observée dans la maladie thrombo-embolique veineuse qui est d'environ 20 %. De l'avis général, il n'est pas intéressant de rechercher de façon systématique une résistance à la protéine C chez les patients ayant une OVR [32–34]. Tout au plus, il a été suggéré que cette anomalie puisse jouer un rôle plus important dans les OVR du sujet jeune et/ou sans autre facteur de risque [35, 36].

Déficit en inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Aucune relation entre déficits en protéine C, protéine S, antithrombine III ou mutation G20210A du gène de la prothrombine (facteur II) et OVR n'a été formellement mise en évidence [37–39].

Anomalies de la fibrinolyse : PAI-1, Lp(a)

Plusieurs études sont en faveur de l'existence d'anomalies de la fibrinolyse chez les patients avec OVR [40, 41] : élévation des taux d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) et de la lipoprotéine (a) [Lp(a)]. Du fait de son analogie de structure avec le plasminogène, la Lp(a) se comporte en effet comme un inhibiteur de la fibrinolyse.

Anticorps antiphospholipides

Les relations entre syndrome des antiphospholipides et OVR sont confuses. Cela est lié notamment à l'absence de standardisation des méthodes de mesure des anticorps antiphospholipides et à la présence fréquente d'anticoagulants circulants dans la population générale (jusqu'à 10 % avec certaines méthodes et dans certaines populations). D'une façon générale, la découverte d'un syndrome des antiphospholipides à l'occasion d'une OVR est rare, et il n'est pas justifié a priori de réaliser systématiquement une telle recherche [34, 42].

HYPERVISCOSITÉ

Plusieurs études ont suggéré l'existence d'anomalies hémorhéologiques, principalement une augmentation de la viscosité sanguine et plasmatique, chez les patients avec OVR. Il convient cependant d'être prudent sur leur interprétation, car il n'y a pas, à l'heure actuelle, de test standardisé pour mesurer la viscosité sanguine [16, 43].

Des travaux récents ont par ailleurs mis en évidence que chez des patients atteints d'OVR, l'expression accrue de phosphatidylsérine à la surface des globules rouges pourrait être responsable d'une augmentation de l'adhérence des globules rouges à l'endothélium vasculaire et participer, au moins en partie, à la constitution de l'occlusion [44].

■ FORMES FAMILIALES, AUTRES FACTEURS

Dans la littérature, seulement trois familles d'OVR regroupant sept sujets ont été décrites. Notre équipe a recensé, depuis 2005, 34 familles avec deux cas ou plus d'OVR (dont neuf avec trois cas au moins), soit un total de 85 patients, la grande majorité des cas étant des OVCR ou des OVHR [45]. Ces cas familiaux se caractérisent par une bilatéralité fréquente (15,3 % dans notre série) et un âge de survenue plus jeune chez les descendants des sujets atteints (possible phénomène d'anticipation génétique). L'analyse génétique est en cours.

Des OVCR apparemment sans signes inflammatoires oculaires manifestes ont été associées à une sarcoïdose. Dans certains cas, l'OVR peut être en rapport avec une maladie générale, essentielle des hémopathies (myélomes et leucémies).

Des OVR sous traitement par interféron alpha ou au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont été également rapportées, sans que la relation de cause à effet soit toujours bien établie.

Le traitement substitutif hormonal aurait plutôt un effet protecteur [23, 27]. Le rôle éventuel de la pilule anticonceptionnelle est mal documenté.

D'exceptionnels cas d'OVCR au cours des thrombophlébites cérébrales et au cours des malformations artérioveineuses ont été rapportés.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion : pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 313-9.e1.
- [2] Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 1243-7.
- [3] Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion : the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000 ; 98 : 133-41 ; discussion 141-3.
- [4] Wong TY, Larsen EKM, Klein R, et al. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli : the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology* 2005 ; 112 : 540-7.
- [5] Liu W, Xu L, Jonas JB. Vein occlusion in Chinese subjects. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 1795-6.
- [6] Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion : the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 4297-302.
- [7] Lim LL, Cheung N, Wang JJ, et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. *Br J Ophthalmol* 2008 ; 92 : 1316-9.
- [8] Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005 ; 24 : 493-519.
- [9] Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997 ; 115 : 486-91.
- [10] Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 131 : 61-77.
- [11] Weger M, Renner W, Steinbrugger I, et al. Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2005 ; 112 : 1910-5.
- [12] Sperduto RD, Hiller R, Chew E, et al. Risk factors for hemiretinal vein occlusion : comparison with risk factors for central and branch retinal vein occlusion : the eye disease case-control study. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 765-71.
- [13] Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion : the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126 : 513-8.
- [14] Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population : the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006 ; 124 : 726-32.
- [15] Beaumont PE, Kang HK. Clinical characteristics of retinal venous occlusions occurring at different sites. *Br J Ophthalmol* 2002 ; 86 : 572-80.
- [16] Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. Prognostic factors for retinal vein occlusion : prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 551-60.
- [17] Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994 ; 117 : 429-41.
- [18] Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M. Incidence and characteristics of patients with visual impairment due to macular edema secondary to retinal vein occlusion in a representative canadian cohort. *J Ophthalmol* 2012 ; 2012 : e723169.
- [19] Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 509-14.
- [20] Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, et al. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2010 ; 128 : 1533-8.
- [21] Chou KT, Huang CC, Tsai DC, et al. Sleep apnea and risk of retinal vein occlusion : a nationwide population-based study of Taiwanese. *Am J Ophthalmol* 2012 ; 154 : 200-5.e1.
- [22] Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, et al. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population : the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 3205-9.
- [23] Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 545-544.
- [24] Mansour AM, Walsh JB, Goldberger S, Henkind P. Role of diabetes mellitus on the natural history of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 1992 ; 204 : 57-62.
- [25] Swart J, Reichert-Thoen JW, Suttorp-Schulten MS, et al. Diabetes mellitus : a risk factor affecting visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2003 ; 13 : 648-52.
- [26] Li D, Zhou M, Peng X, Sun H. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion : an updated meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2014 ; 14 : 147.
- [27] Koizumi H, Ferrara DC, Bruè C, Spaide RF. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 144 : 858-63.
- [28] Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 133-41.
- [29] Beaumont PE, Kang HK. Cup-to-disc ratio, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in retinal venous occlusion. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 282-6.
- [30] Beaumont P, Goldberg I, Hollows FC. Optic cup vein occlusion ; description of a new entity. *Trans Ophthalmol Soc N Z* 1976 ; 28 : 115-7.
- [31] Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002 ; 240 : 180-96.
- [32] Linna T, Ylikorkala A, Kontula K, et al. Prevalence of factor V Leiden in young adults with retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 1997 ; 77 : 214-6.
- [33] Johnson TM, El-Defrawy S, Hodge WG, et al. Prevalence of factor V Leiden and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion. *Retina* 2001 ; 21 : 161-6.
- [34] Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, et al. Retinal vein occlusion : a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis ? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005 ; 93 : 1021-6.

[35] Arsène S, Delahousse B, Regina S, et al. Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost* 2005 ; 94 : 101-6.

[36] Rehak M, Rehak J, Müller M, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008 ; 99 : 925-9.

[37] Ciardella AP, Yannuzzi LA, Freund KB, et al. Factor V Leiden, activated protein C resistance, and retinal vein occlusion. *Retina* 1998 ; 18 : 308-15.

[38] Williamson TH, Rumley A, Lowe GD. Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion : a population controlled study. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80 : 203-8.

[39] Albisinni R, Coppola A, Loffredo M, et al. Retinal vein occlusion and inherited conditions predisposing to thrombophilia. *Thromb Haemost* 1998 ; 80 : 702-3.

[40] Marcucci R, Bertini L, Giusti B, et al. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 772-6.

[41] Turello M, Pasca S, Daminato R, et al. Retinal vein occlusion : evaluation of "classic" and "emerging" risk factors and treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2010 ; 29 : 459-64.

[42] Glacet-Bernard A, Bayani N, Chretien P, et al. Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. A prospective study of 75 patients. *Arch Ophthalmol* 1994 ; 112 : 790-5.

[43] Arend O, Remky A, Jung F, et al. Role of rheologic factors in patients with acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 80-6.

[44] Wautier MP, Héron E, Picot J, et al. Red blood cell phosphatidylserine exposure is responsible for increased erythrocyte adhesion to endothelium in central retinal vein occlusion. *J Thromb Haemost JTH* 2011 ; 9 : 1049-55.

[45] Girmens J, Scheer S, Héron E, Sahel JA, et al. Familial central retinal vein occlusion. *Eye* 2008 ; 22 : 308-10.

2 – PHYSIOPATHOLOGIE

A. PIERRU, J.-F. GIRMENS, M. PAQUES

L'essentiel

- ▶ La principale cause de baisse d'acuité visuelle au cours des OVR est l'œdème maculaire, dû soit à une rupture de la barrière hémato-rétinienne, soit à un œdème ischémique intracellulaire. Plusieurs facteurs semblent jouer un rôle dans sa survenue, le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) ayant un rôle prédominant.
- ▶ À la phase aiguë, l'œdème maculaire est dépendant des conditions circulatoires, dont la pression intra-oculaire et la pression artérielle. À terme, une endothéliopathie sévère peut aboutir à une chronicisation de l'œdème. Un œdème maculaire peut également survenir par propagation d'un œdème papillaire. En cas d'obstruction veineuse prolongée, une circulation collatérale peut apparaître, parfois associée à des macro-anévrysmes.

Pathogénie des occlusions veineuses rétinienne

Les OVCR sont secondaires à un ralentissement du flux veineux au niveau du nerf optique [1]. La nature et la localisation exacte de cet obstacle ne sont pas connues. Certaines études post mortem rapportent la présence d'un thrombus dans la veine centrale en regard de la lame criblée ou immédiatement en arrière de celle-ci [2]. Cependant, ces études anatomopathologiques portent le plus souvent sur des formes anciennes, entraînant un biais de recrutement. Ainsi, le thrombus retrouvé pourrait être secondaire à l'occlusion, et non à l'origine de la maladie [3]. Nous ne disposons pas à l'heure actuelle de moyen d'imagerie suffisamment performant pour analyser le flux au sein des vaisseaux centraux de la rétine.

En ce qui concerne les OBVR, la conception classique de leur pathogénie attribue un rôle causal à la compression de la veine par une artère artérioscléreuse. Une autre hypothèse consiste en une modification progressive du trajet de l'artère, qui entraîne avec elle la veine par l'intermédiaire de l'adventice commune, la veine déformée finissant par s'obstruer [4]. Récemment, l'imagerie par optique adaptative a suggéré que la sténose veineuse dans les croisements artérioveineux n'était pas liée à un contact direct avec la veine (fig. 9-1) [5]. Ceci ouvre une hypothèse inté-

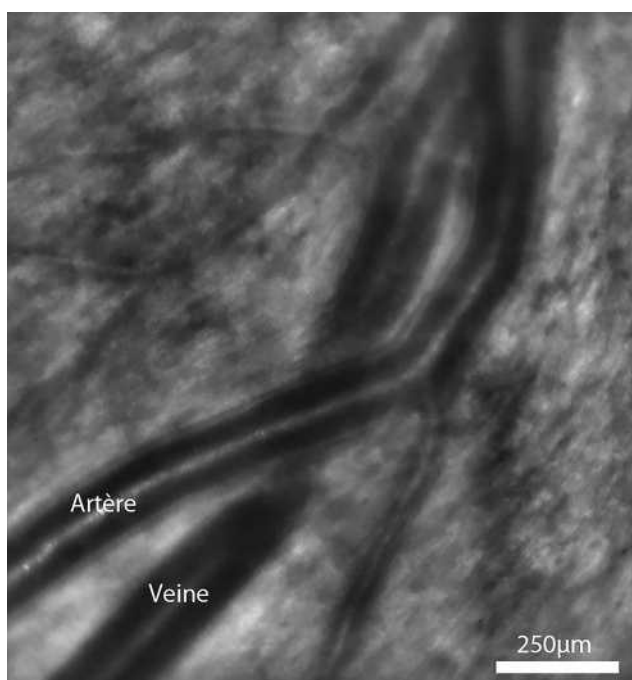


Fig. 9-1 Croisement artérioveineux vu en optique adaptative.

Noter que le rétrécissement veineux est présent au-delà de la zone de superposition artérioveineuse, suggérant que d'autres facteurs que la compression artérielle entrent en jeu.

ressante, celle du rôle de facteurs diffusibles relargués par l'artère dans la survenue des lésions veineuses. Le rôle de la rhéologie sanguine, de la pression artérielle, de l'apnée du sommeil est débattu [6, 7]. Ces facteurs pourraient jouer un rôle chez certains patients.

Le terme d'obstruction est sans doute plus approprié pour décrire ce qui se passe au cours d'une OVR, l'obstacle veineux n'étant pas complet le plus souvent. D'une manière générale, l'OVR va provoquer dans le réseau veineux d'amont une augmentation de la pression veineuse, responsable d'une dilatation et d'une tortuosité veineuse ainsi que d'un ralentissement du flux sanguin. Ce ralentissement est la conséquence logique du fait qu'il n'y a qu'une seule voie de sortie pour le flux sanguin rétinien, qui n'est que faiblement compensé par les connexions entre territoires veineux. Ceci a pour effet une distorsion des fibres optiques qui sont au voisinage des veines (éventuellement responsable de l'apparition de nodules cotonneux) et un aspect caractéristique du remplissage veineux en angiographie dynamique, appelé « flux veinulaire pulsatile ». Cette pulsativité veineuse est due à la transmission du pouls artériel à travers les capillaires et les veinules post-capillaires [8].

L'obstacle veineux peut se constituer de manière rapide voire brutale. Dans ce dernier cas, un véritable syndrome de bas débit rétinien peut être au premier plan du tableau clinique, se manifestant par un aspect caractéristique d'opacification de la rétine périvericulaire [9, 10] du fait de l'ischémie neuronale (fig. 9-2). Le ralentissement circulatoire entraîne aussi une désaturation du sang veineux : les veines peuvent apparaître alors plus sombres que du côté opposé.

Une autre manifestation d'un bas débit initial peut être une occlusion d'une artère ciliarienne. Le territoire ciliarien est plus affecté par le bas débit global que le territoire des artères rétinienne, peut-être en raison d'une pression moindre régnant dans les artères ciliaires, mais ce point est controversé [11]. Le ralentissement circulatoire peut aller jusqu'à un véritable aspect d'occlusion de l'artère centrale de la rétine (forme souvent appelée « occlusion combinée de l'artère et de la veine centrale de la rétine ») (fig. 9-3).

Lorsque l'obstruction veineuse se constitue progressivement, le tableau est sensiblement différent. En effet, une occlusion se

constituant progressivement laisse du temps au réseau circulatoire et à la rétine pour s'adapter. Les signes cliniques liés à l'œdème maculaire dominant le tableau clinique.

Pathogénie de l'œdème maculaire

La principale cause de baisse visuelle au cours des OVR est l'œdème maculaire, défini par l'augmentation de l'épaisseur rétinienne maculaire. Elle est due soit à la rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) interne (cas le plus fréquent), soit à un œdème ischémique intracellulaire. Les deux mécanismes peuvent être associés de façon variable. La rupture de la BHR aboutit à une exsudation plus ou moins importante de protéines et de lipides plasmatiques.

La pathogénie de l'œdème maculaire des occlusions veineuses (OMV) reste incomplètement élucidée [12]. L'OMV est caractérisé par un remodelage microvasculaire important avec une pression veineuse élevée, à l'origine d'une perturbation profonde de la structure et de la physiologie microvasculaire. Les parois veineuses s'épaississent et les capillaires perdent des cellules endothéliales et des péricytes. En parallèle, la pression veineuse élevée stimule un processus de collatéralisation, c'est-à-dire la transformation de capillaires en veines. Enfin, des micro-anévrysmes peuvent également apparaître. Par analogie avec ce qui est admis pour l'œdème maculaire diabétique, il est probable que ceci est associé à :

- une perte de l'autorégulation du flux sanguin rétinien ;
- l'augmentation de la synthèse de facteur tel le VEGF ;
- des altérations des jonctions serrées entre les cellules endothéliales.

La dysfonction de la BHR interne est sans doute l'élément central de l'OM dans les occlusions veineuses. Le VEGF est en effet connu pour sa capacité à induire une rupture de la BHR en ouvrant les jonctions serrées des cellules endothéliales (du fait de son action sur l'adhérence et l'expression des occludines des VE-cadhérines via des récepteurs membranaires VEGF-R1 et 2). Cette ouverture peut être suffisamment importante pour entraîner le passage de globules rouges, d'où la présence des hémorragies (fig. 9-4). Ces logettes hémorragiques sont très spécifiques des

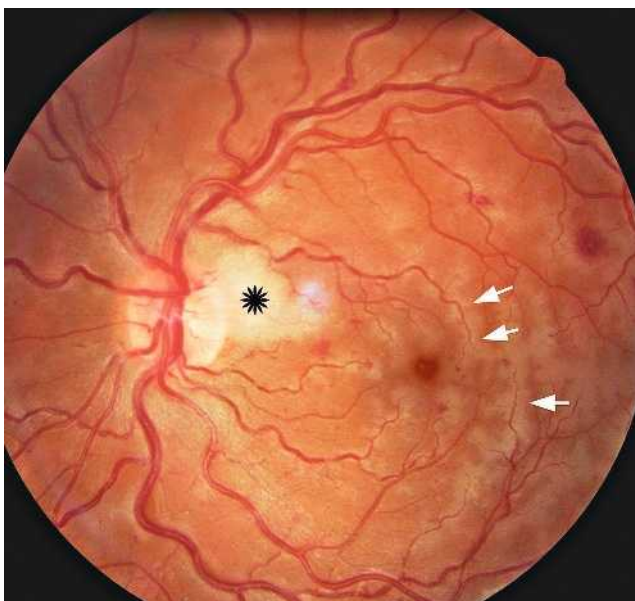


Fig. 9-2 OVCR avec blanc périveinulaire (flèches). L'étoile indique une occlusion ciliarienne.

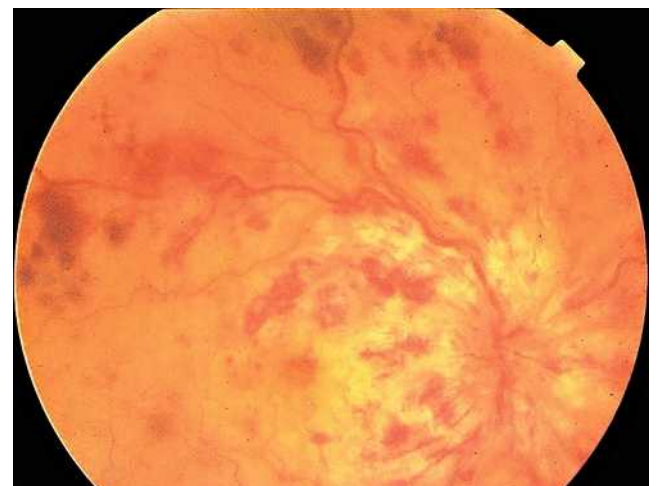


Fig. 9-3 Occlusion combinée de l'artère et de la veine centrale de la rétine. Noter l'aspect blanc de la macula.

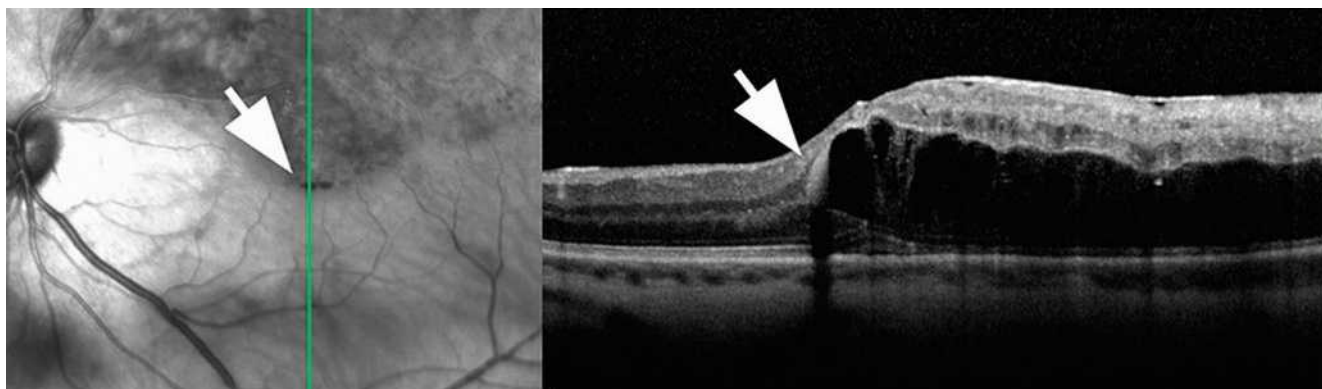


Fig. 9-4 Œdème maculaire secondaire à une OVCR (à gauche, imagerie infrarouge ; à droite, OCT) avec logettes présentant un niveau hémorragique (flèches).

OMV. Dans l'OMV, le rôle prédominant du VEGF est suggéré par l'effet clinique important de son inhibition spécifique.

Cependant, d'autres facteurs jouent un rôle. Les fluctuations à court terme de l'œdème maculaire peuvent ainsi être en rapport avec les variations de la pression de perfusion oculaire, comme en rend compte la loi de Starling [13]. Le fluide transcapillaire comporte trois processus : diffusion, filtration et pinocytose. Diffusion et pinocytoses dépendent essentiellement des propriétés des cellules endothéliales (présence de canaux cellulaires, de vésicules de pinocytose, etc.). L'équation de Starling reflète le mécanisme de la filtration à travers les membranes capillaires (fig. 9-5). À partir de la pression hydrodynamique et de la pres-

sion oncotique de chaque côté de la BHR, cette loi modélise la résultante en termes de pression transcapillaire. À pression intra-oculaire égale, le flux à travers la barrière dépend donc de la pression artérielle. Cette loi met aussi l'accent sur l'effet de la présence de protéines dans le milieu extracellulaire qui va engendrer une pression oncotique tendant à augmenter le flux transcapillaire, mais aussi sur le fait que la pression interstitielle (= la pression intra-oculaire) va tendre à s'opposer à ce passage transvasculaire. Il faut donc se souvenir que ce flux dépend aussi de la pression intra-oculaire ; selon la loi de Starling, si la pression intra-oculaire baisse, alors le flux à travers les capillaires, et donc l'œdème maculaire, augmente.

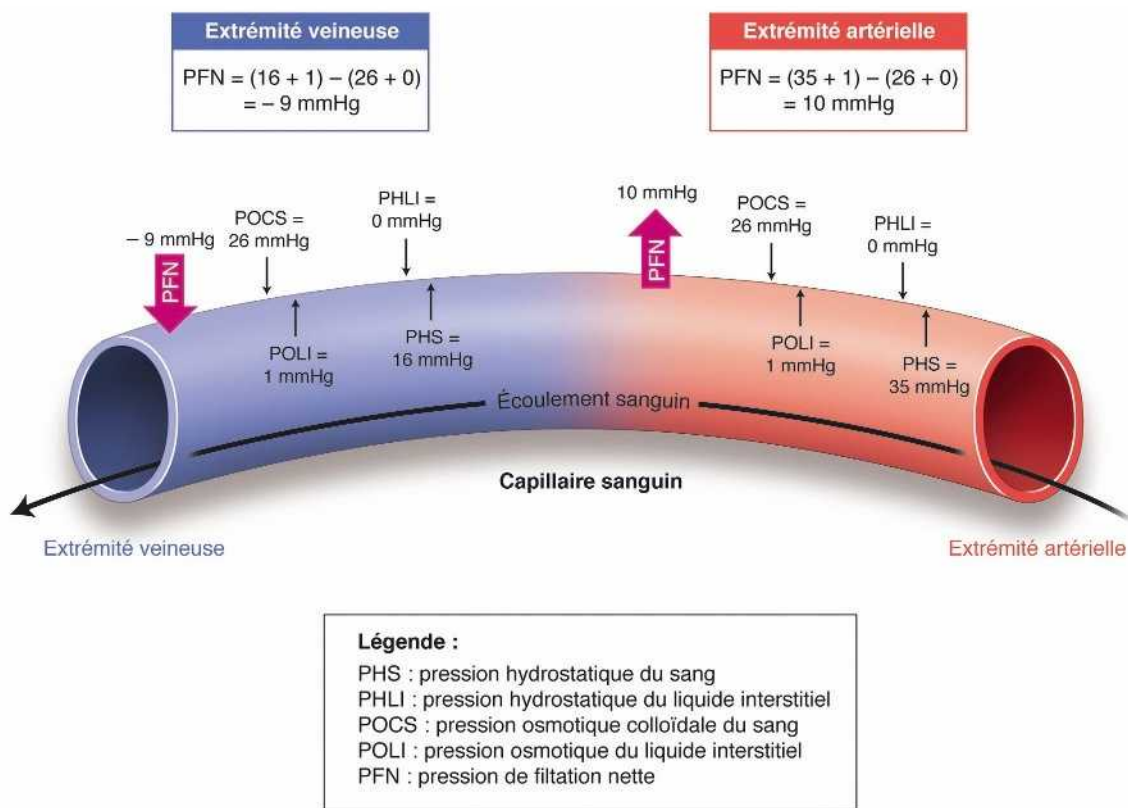


Fig. 9-5 Schéma figurant la dynamique des échanges capillaires selon la loi de Starling.

La pression hydrostatique du sang a tendance à pousser le liquide hors des capillaires (filtration), tandis que la pression osmotique colloïdale du sang a tendance à attirer le liquide dans les capillaires (réabsorption). Au pôle artériel des capillaires : la force résultante permet de faire sortir par diffusion l'eau, les gaz et les nutriments du plasma vers le liquide interstitiel. Au pôle veineux des capillaires : la force résultante permet de rappeler l'eau et les déchets métaboliques dans le plasma. Toute augmentation de la pression hydrostatique ou diminution de la pression osmotique plasmatique résulte en une augmentation des diffusions et à un œdème tissulaire.

Dans la rétine, le fluide extracellulaire, échappé des capillaires, peut diffuser dans la rétine parfois sur de longues distances. La propagation « horizontale » du liquide passe probablement par la couche nucléaire externe et/ou par l'espace sous-rétinien. Un œdème papillaire peut ainsi se propager jusqu'à la macula (fig. 9-6). Ce fluide peut s'accumuler localement dans les logettes, le plus souvent situées dans les couches plexiformes. Ces accumulations sont cependant transitoires, le liquide pouvant ensuite s'échapper vers le vitré, être réabsorbé par d'autres vaisseaux ou par l'épithélium pigmentaire. En effet, l'angiographie à la fluorescéine montre qu'en quelques minutes le fluide extravasé disparaît. L'œdème maculaire par rupture de la BHR est donc un phénomène dynamique, caractérisé par un flux constant de plasma des capillaires vers l'épithélium pigmentaire et vers le vitré.

Un phénomène bien connu mais encore mal expliqué est l'accumulation préférentielle du liquide extracellulaire, quelle que soit son origine, dans la macula et plus particulièrement sous la fovéa. Il est en effet fréquent de constater qu'une lésion distale, n'entraî-

nant que peu d'épaississement rétinien, est associée à une petite bulle de décollement séreux rétinien fovéolaire (fig. 9-7). Ce décollement fovéolaire pourrait être dû à une moindre adhésion des cônes à l'épithélium pigmentaire par rapport aux bâtonnets. Ce

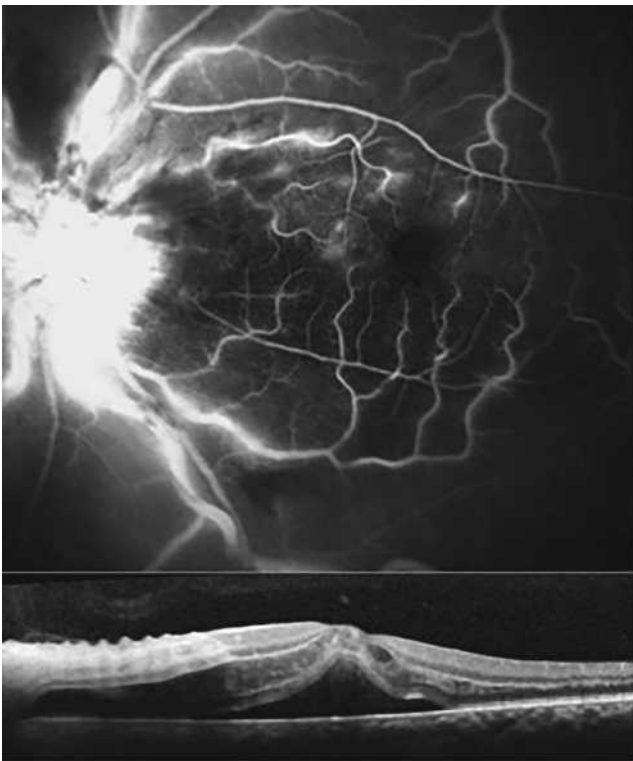


Fig. 9-6 Occlusion de la veine centrale.

Angiographie à la fluorescéine : diffusion papillaire sans diffusion maculaire. Coupe SD-OCT horizontale : œdème maculaire asymétrique prédominant en nasal, en rapport avec la propagation de l'œdème papillaire vers la macula ainsi qu'avec un œdème ischémique dû à une occlusion ciliorétinienne.

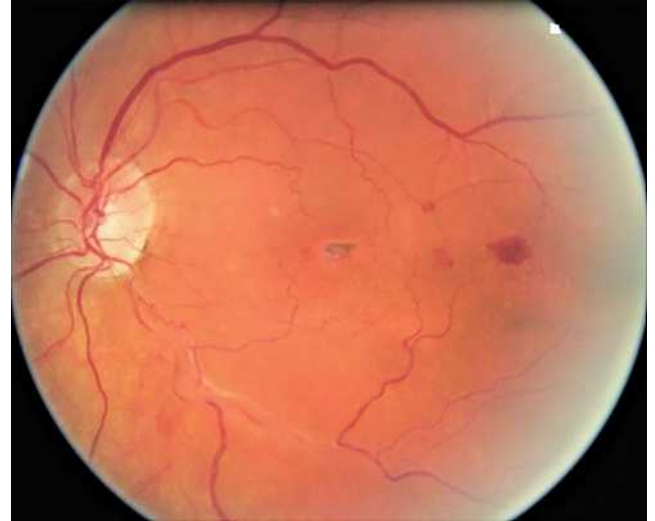


Fig. 9-8 Rétinographie couleur : prolifération pigmentaire sous-fovéolaire séquellaire d'un œdème maculaire post-occlusion de branche veineuse rétinienne.

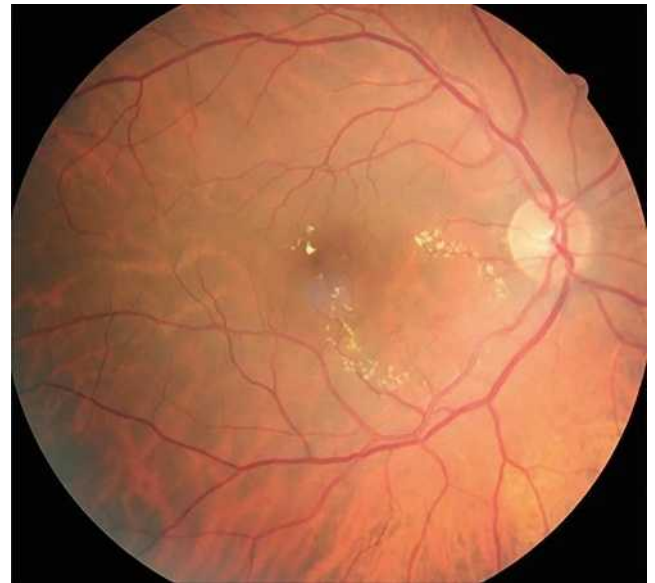


Fig. 9-9 Rétinophotographie couleur : exsudats secs maculaires liés à l'accumulation de lipoprotéines de haut poids moléculaire.

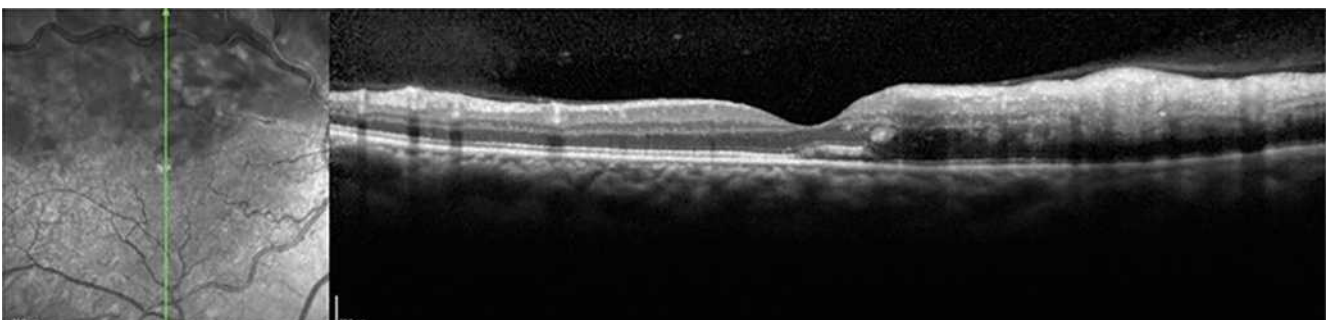


Fig. 9-7 Coupe SD-OCT horizontale : décollement séreux rétinien fovéolaire.

phénomène est sans doute à mettre en rapport avec la constatation fréquente d'une prolifération pigmentaire sous-fovéolaire dans les séquelles d'OMV (fig. 9-8). Enfin, dans les cas d'altération localisée mais sévère de la barrière, des lipoprotéines de haut poids moléculaire peuvent s'accumuler sous la forme d'exsudats secs (fig. 9-9). Ces exsudats secs ont une dynamique d'évolution plus lente que celle du fluide extracellulaire ; ils mettent plus de temps à se mettre en place et disparaissent plus lentement après traitement.

De manière spécifique à l'OMV, l'ischémie par bas débit engendrée par le ralentissement circulatoire joue sans doute aussi un rôle important, celle-ci pouvant augmenter la synthèse du VEGF. Par analogie avec ce qui se passe au cours de l'œdème maculaire diabétique, il est possible que d'autres facteurs jouent un rôle, comme l'inflammation, la perte des péricytes, la dysfonction gliale, la leukostase, voire le vitré. Ces différents facteurs sont cer-

tainement à l'œuvre lors de la survenue d'une OVR chez un sujet diabétique. Il est d'ailleurs fréquent de voir une véritable rétinopathie diabétique se déclencher à l'occasion d'une OVR. Cependant, le rôle propre de ces facteurs dans l'OVR reste mal connu. Ceci est dû notamment à l'absence de modèle animal pertinent d'OVR.

Certains OMV récents sont rapidement réversibles. D'autres vont malgré cela persister, témoignant probablement d'une endothéliopathie sévère. En effet, après une phase initiale très dépendante de la loi de Starling, et donc de la pression régnant dans les capillaires, peut survenir une incompétence endothéliale rendant l'œdème maculaire indépendant des conditions circulatoires. Par exemple, l'occlusion veineuse peut aboutir à une mort cellulaire endothéliale, qui entraîne probablement une rupture localisée de la barrière, celle-ci étant indépendante du VEGF. À terme, les cellules de l'épithélium pigmentaire et/ou les cellules de Müller peuvent dégénérer, provoquant des séquelles visuelles irréversibles.

Il ne faut pas confondre l'épaississement rétinien dû à un œdème de celui dû à une ischémie neuronale ; ce dernier est lié à un œdème intracellulaire (fig. 9-10), différent de l'œdème par rupture de la BHR qui entraîne un œdème extracellulaire.



Fig. 9-10 Occlusion de la veine centrale de la rétine avec non-perfusion étendue et épaississement rétinien dû à l'œdème ischémique neuronal.

Il n'y a pas de rupture évidente de la barrière décelable en angiographie à la fluorescéine.

Cas particuliers des macro-anévrismes

Si l'obstacle veineux persiste suffisamment longtemps, une circulation collatérale peut apparaître. Ce phénomène est distinct de l'angiogenèse en ce sens qu'il ne crée pas un nouveau trajet vasculaire, mais élargit un trajet vasculaire préexistant. La collatéralisation veineuse est très spécifique voire pathognomonique de l'occlusion veineuse rétinienne, à ne pas confondre avec la présence dans certaines formes de rétinopathie diabétique de boucles veineuses. Cette collatéralisation peut être accompagnée d'une dilatation localisée sous la forme d'un macro-anévrisme ; ce dernier peut à lui seul être responsable d'un œdème maculaire. Ce macro-anévrisme peut être unique, multiple ; dans ce dernier cas, les macro-anévrismes peuvent être éventuellement regroupés en grappes. Ils sont le plus souvent situés sur le trajet d'une circulation collatérale et entourés d'une zone d'occlusion capillaire. Ils sont au mieux détectés par l'angiographie au vert d'indocyanine (*indocyanine green* [ICG]) [14] ; la tomographie par cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) et l'examen du fond d'œil sont également contributifs (fig. 9-11). Ce dernier peut orienter la recherche d'un macro-anévrisme par la présence d'exsudats secs, très évocateurs.

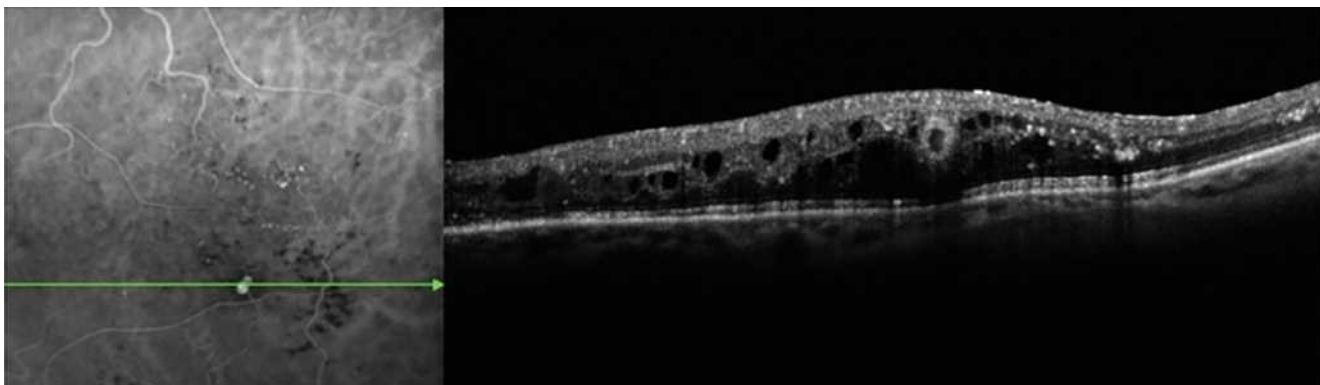


Fig. 9-11 Angiographie au vert d'indocyanine et coupe SD-OCT horizontale visualisant un macro-anévrisme responsable d'un œdème maculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Michelson G, Harazny J. Increased vascular resistance for venous outflow in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1997 ; 104 : 659-63.
- [2] Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion : a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina* 1981 ; 1 : 27-55.
- [3] Williamson TH. Central retinal vein occlusion : what's the story ? *Br J Ophthalmol* 1997 ; 81 : 698-704.
- [4] Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990 ; 109 : 298-302.
- [5] Paques M, Brolly A, Benesty J, et al. Venous nicking without arteriovenous contact : the role of the arteriolar microenvironment in arteriovenous nickings. *JAMA Ophthalmol* 2015 ; 133 : 947-50.
- [6] Glacet-Bernard A, Chabanel A, Lelong F, et al. Elevated erythrocyte aggregation in patients with central retinal vein occlusion and without conventional risk factors. *Ophthalmology* 1994 ; 101 : 1483-7.
- [7] Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, et al. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2010 ; 128 : 1533-8.
- [8] Paques M, Garmyn V, Catier A, et al. Analysis of retinal and choroidal circulation during central retinal vein occlusion using indocyanine green videoangiography. *Arch Ophthalmol* 2001 ; 119 : 1781-7.
- [9] Paques M, Gaudric A. Perivenular macular whitening during acute central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2003 ; 121 : 1488-91.
- [10] Browning DJ. Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 2154-9.
- [11] McLeod D. Central retinal vein occlusion with cilioretinal infarction from branch flow exclusion and choroidal arterial steal. *Retina* 2009 ; 29 : 1381-95.
- [12] Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell Biosci* 2014 ; 4 : 27.
- [13] Paques M, Massin P, Sahel JA, et al. Circadian fluctuations of macular edema in patients with morning vision blurring: correlation with arterial pressure and effect of light deprivation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 ; 46 : 4707-11.
- [14] Bourhis A, Girmens JF, Boni S, et al. Imaging of macroaneurysms occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocyanine green angiography and high resolution optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010 ; 248 : 161-6.

3 – DIAGNOSTIC CLINIQUE, ÉVOLUTION, CLASSIFICATION

A. GLACET-BERNARD

L'essentiel

- ▶ L'OMV est un signe quasiment constant au cours des OVR et représente un élément majeur de leur pronostic.
- ▶ On distingue l'œdème extracellulaire, le plus fréquent, caractérisé par l'accumulation de fluide dans des logettes cystoïdes, et l'œdème intracellulaire, plus rare, secondaire à une atteinte artérielle associée, donnant un blanchiment de la rétine ischémique.
- ▶ L'œdème maculaire peut régresser spontanément dans les formes favorables (20 à 25 % des cas), mais il peut à l'inverse donner des complications irréversibles de l'architecture maculaire lorsqu'il devient chronique. Son traitement doit donc intervenir avant que des lésions irréversibles ne compliquent son évolution.
- ▶ Par ailleurs, il est intimement intriqué à la composante ischémique de l'occlusion veineuse. C'est un œdème VEGF-dépendant qui est la conséquence de la souffrance hypoxique de la rétine suite à l'occlusion veineuse ; les OVR ischémiques donnent paradoxalement les œdèmes maculaires les plus volumineux. L'association à une maculopathie ischémique conditionne sa prise en charge.

I Diagnostic clinique

L'œdème maculaire est un signe quasi constant des occlusions veineuses et il s'accompagne d'un cortège de signes cliniques évocateurs qui facilitent généralement son diagnostic [1-3]. Néanmoins, son expression clinique varie considérablement au cours de l'évolution de l'affection, ce qui peut amener à discuter des diagnostics différentiels dans les formes anciennes ou atypiques.

Sur le plan clinique, les OVR sont caractérisées par une grande variabilité de leur symptomatologie et de leurs modalités évolutives, mais on peut définir un ensemble de signes cliniques schématiquement communs à toutes les formes cliniques, même si chaque signe peut se présenter avec une intensité variable.

■ SIGNES FONCTIONNELS

L'occlusion veineuse survient dans la grande majorité des cas chez une personne âgée de plus de 50 ans qui présente un ou plusieurs

facteurs de risque vasculaire. Le mode d'installation des troubles visuels est le plus souvent progressif. Le plus souvent, environ dans les trois quarts des cas, le trouble visuel apparaît le matin au réveil, ce qui laisse supposer le rôle de facteurs nocturnes dans le déclenchement de l'OVR [4]. La baisse d'acuité visuelle est au départ modérée : elle se manifeste par un *brouillard visuel prédominant le matin*, compatible avec une vision relativement conservée. Ce symptôme est lié le plus souvent à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion veineuse (OMV) qui est connu pour prédominer le matin (sous l'effet de la régulation nyctémérale incluant en particulier des modifications de la tension artérielle et intra-oculaire) et régresser partiellement dans la journée [5].

Le flou visuel peut régresser spontanément, mais dans la plupart des cas, il s'accroît progressivement au cours des premières semaines pour conduire à une baisse franche de l'acuité visuelle, plus ou moins sévère. Parfois, le trouble visuel est méconnu du patient qui ne constate son problème oculaire qu'au moment d'une poussée évolutive donnant une baisse significative de sa vision ou devant des complications tardives.

Plus rarement, la baisse de la vision est brutale, réduisant d'emblée la vision à compter les doigts. Cette *baisse visuelle* sévère fait suspecter une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) ischémique d'emblée de pronostic très sévère, particulièrement exposée au risque de glaucome néovasculaire (fig. 9-12). Une acuité visuelle basse inférieure à 1/10 fait suspecter que le patient est à *risque de complication néovasculaire*, d'autant plus s'il existe des facteurs de risque vasculaire, au premier plan desquels le diabète, et des territoires non perfusés en angiographie (en l'absence de photocoagulation panrétinienne). Heureusement, d'autres situations peuvent conduire à une baisse visuelle rapide et majeure, mais ne partagent pas avec les formes ischémiques le risque redoutable de néovascularisation du segment antérieur :

– forme associée à une occlusion d'une artère ciliorétinienne (fig. 9-13) ;

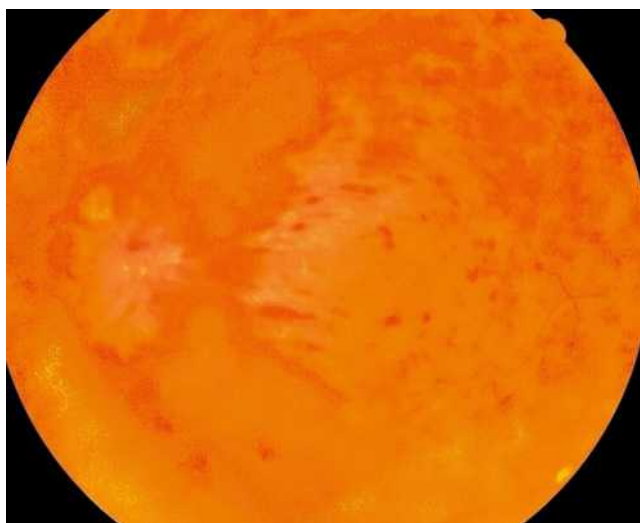


Fig. 9-12 OVCR ischémique d'emblée chez une femme de 60 ans (acuité visuelle inférieure à 20/400).

Les hémorragies rétiniennes sont profuses, prédominant autour de la papille ; la rétine apparaît pâle en dehors des plaques hémorragiques.



Fig. 9-13 OVCR associée à une occlusion d'une artère ciliorétinienne.

En plus du tableau typique associant dilatation et tortuosité veineuse, hémorragies rétiniennes dans les quatre quadrants et œdème de la papille, le territoire de l'artère ciliorétinienne se distingue par sa couleur blanche (ischémie rétinienne due à l'occlusion artériolaire). Une hémorragie ronde masque l'origine de l'artère ciliorétinienne sur le bord de la papille.

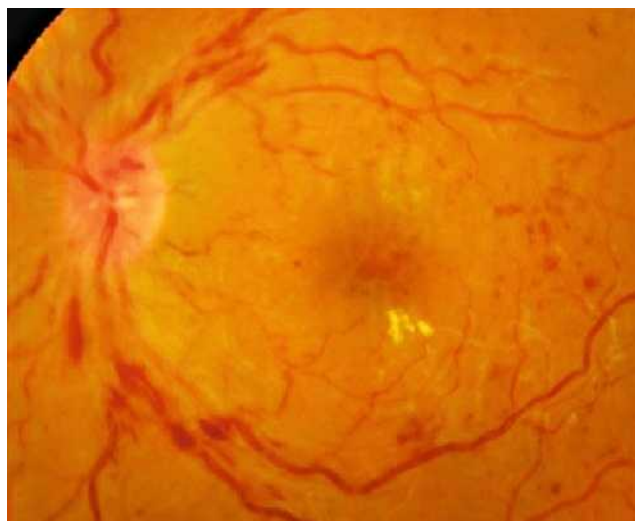


Fig. 9-14 OVCR avec blanc périveinulaire, témoignant d'un ralentissement circulatoire intense avec hypoxie rétinienne, parfois transitoire et de bon pronostic.



Fig. 9-15 Hémorragie maculaire dense, cause de baisse d'acuité visuelle d'emblée, compliquant une occlusion veineuse inférieure par ailleurs de bon pronostic.

- forme avec vasoconstriction artérielle excessive mais transitoire, donnant un blanchiment fugace du fond d'œil (fig. 9-14) ;
- ischémie maculaire isolée, hémorragie maculaire dense (fig. 9-15) ;
- hémorragie intravitréenne ou rétro-hyaloïdienne (fig. 9-16).

Si l'acuité visuelle est un élément simple et important qui peut orienter le diagnostic de la forme clinique et de la sévérité, elle doit être complétée par les autres examens cliniques et paracliniques, au premier rang desquels l'angiographie à la fluorescéine, pour préciser le diagnostic.

■ EXAMEN DU SEGMENT ANTÉRIEUR

Même s'il est généralement normal, l'examen biomicroscopique du segment antérieur doit toujours être réalisé avec beaucoup d'attention. Lorsqu'une forme ischémique d'OVCR est suspectée notamment chez les patients à risque (voir plus haut), il faut rechercher minutieusement les premiers signes de *rubéose irienne* avant la dilatation pupillaire : dilatation de la collerette irienne [6] ; apparition

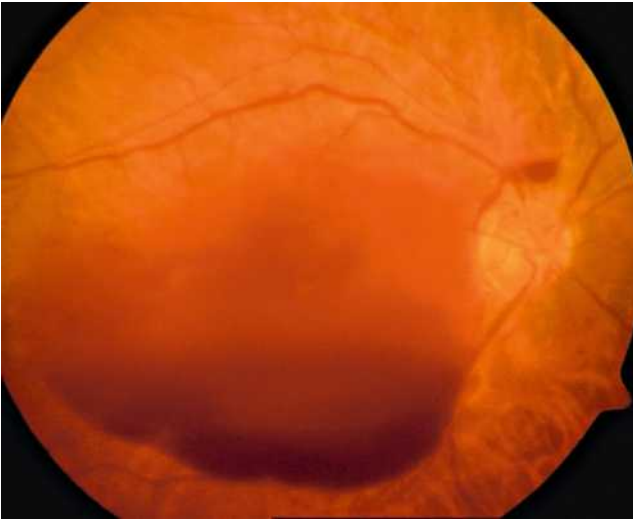


Fig. 9-16 Hémorragie rétro-hyaloïdienne compliquant une OBV ancienne avec bouquet de néovaisseaux pré-rétiniens supérieurs.

de néovaisseaux au sphincter, devant le stroma irien et/ou dans l'angle caméculaire en gonioscopie ; synéchies irido-cristalliniennes.

La mesure de la tension oculaire des deux yeux est indispensable, et retrouve dans presque un tiers des cas un glaucome chronique ou une hypertension sous-jacente, en sachant que la tension oculaire est habituellement diminuée à la phase aiguë dans l'œil atteint de l'occlusion. Beaucoup plus rarement, elle retrouvera une élévation du tonus en rapport avec un glaucome néovasculaire, complication qui survient généralement au troisième mois d'évolution des formes ischémiques ou après l'arrêt des injections d'anti-VEGF ou de corticoïdes.

■ EXAMEN DU FOND D'ŒIL

L'examen du fond d'œil permet souvent de diagnostiquer l'OMV face à la tétrade sémiologique caractéristique décrite par Coscas dans le premier rapport sur les occlusions veineuses [1] : l'œdème rétinien est associé à des dilatations et tortuosités veineuses, des hémorragies rétiniennes et parfois des nodules cotonneux (fig. 9-17).

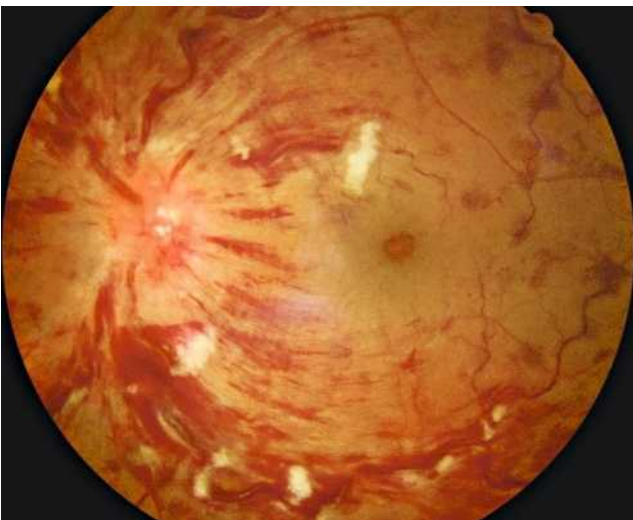


Fig. 9-17 OVCR typique associant les quatre signes cardinaux décrits par le Pr Coscas (hémorragies, œdème, dilatation et tortuosités veineuses, nodules cotonneux).

Les nodules cotonneux sont d'origine ischémique (blanc intense dans la zone inter-papillo-maculaire) ou mécanique (moins intenses le long des courbures de la veine temporale inférieure).

L'œdème rétinien est quasiment constant et lié à la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne sous l'effet de la sécrétion de VEGF. Il consiste en une infiltration extracellulaire de fluide s'accumulant préférentiellement dans la couche de Henlé (plexiforme externe), puis dans toutes les couches de la rétine. Dans la région maculaire, l'œdème prend rapidement un aspect cystoïde aboutissant à l'image classique en pétale de fleur, bien visible en angiographie à la fluorescéine mais aussi actuellement sur l'OCT « en face » (fig. 9-18). Les hémorragies intrarétiniennes peuvent parfois être collectées dans les logettes d'œdème maculaire cystoïde et sédimenter dans ce milieu liquidien, donnant un niveau horizontal bien reconnaissable « en nid de pigeon » qui confirme le diagnostic d'œdème maculaire cystoïde dès l'examen clinique (fig. 9-19).

À côté de cet œdème extracellulaire, conséquence de l'extravasation du contenu sanguin en réponse à l'hyperpression veineuse et à la sécrétion de VEGF, il existe parfois un œdème intracellulaire lorsqu'il existe une participation artérielle, se manifestant par un blanchiment de la rétine ischémique. Il peut s'agir d'une occlusion artérielle cilio-rétinienne associée à l'OVR ou d'une vasoconstriction artérielle réactionnelle à une OVCR donnant un blanchiment rétinien fugace pré-

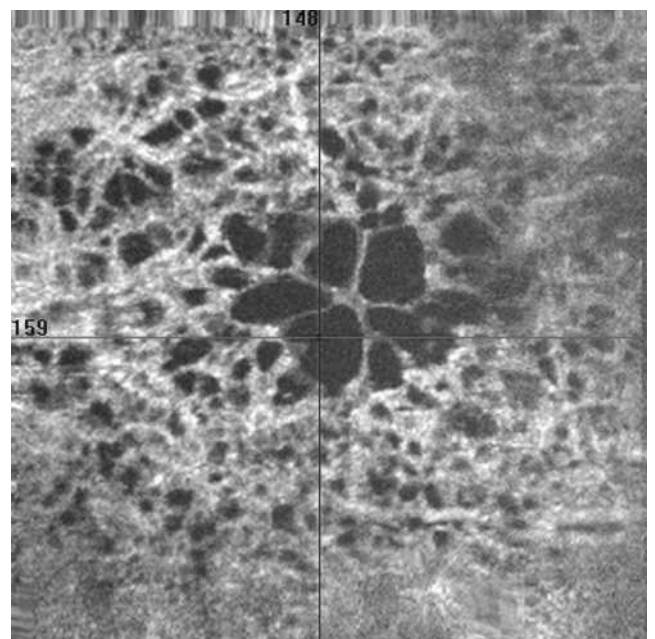
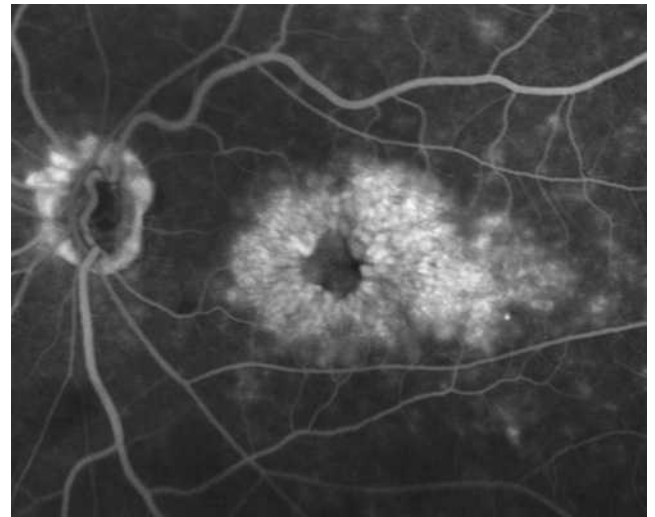
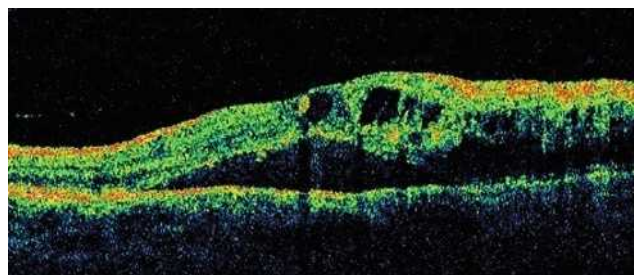
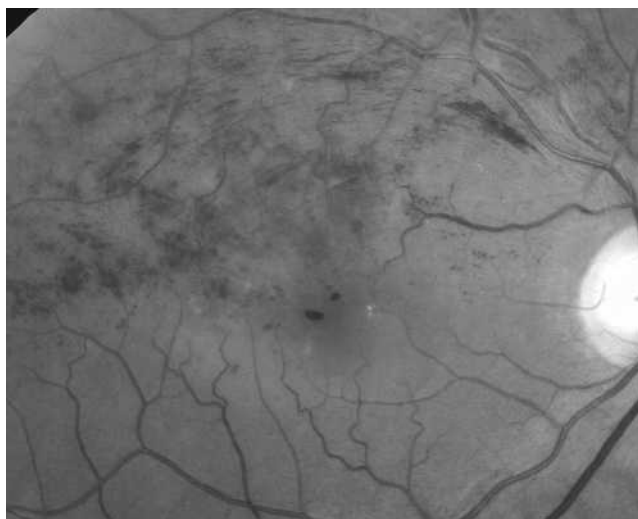


Fig. 9-18 Aspect d'OMV en pétale de fleur visualisé sur le temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine (a) et sur l'OCT « en face » dans une OVCR (b).



a | b

Fig. 9-19 Hémorragie rétinienne collectée dans une logette donnant un aspect en nid de pigeon (a). L'OCT (b) retrouve une hyper-réflexivité déclinée sur cette coupe verticale, correspondant au sang dans la logette.

dominant dans la zone périveineuse (voir fig. 9-13 et 9-14) [7, 8]. Si le blanchiment de la rétine est fugace, l'atteinte des couches superficielles et moyennes de la rétine (des fibres optiques à la nucléaire interne) est observable à long terme sur les coupes de *spectral-domain optical coherence tomography* ou SD-OCT (voir chapitre 9-3).

Dans les OVCR, l'œdème papillaire est constant. Il peut être très marqué et donner l'aspect caractéristique de « papillo-phlébite », assez fréquent chez les sujets jeunes et souvent de bon pronostic (fig. 9-20).

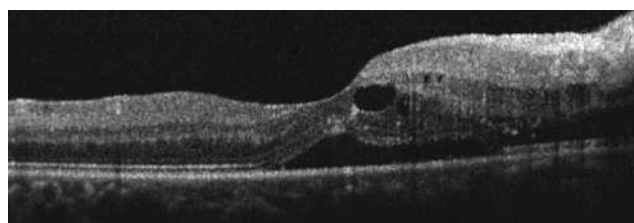
Les dilatations veineuses et les tortuosités accentuées sont le résultat d'une distension pariétale des veines, déformables, sous l'effet de l'hyperpression veineuse liée à l'obstacle à la circulation sanguine. Elles pourraient donc être un marqueur de l'intensité du ralentissement circulatoire. De même, le caractère sombre des veines dilatées pourrait correspondre au caractère désaturé du sang témoignant de l'hypoxie, corrélée au ralentissement circulatoire. À l'opposé, la normalisation du calibre veineux, spontanée ou sous l'effet d'un traitement, semble être de bon pronostic.

Les hémorragies rétiniennes reflètent la sévérité de l'OVR. Les hémorragies de la phase aiguë sont superficielles en flammèches, disposées le long des fibres optiques. Elles prédominent au pôle postérieur, autour de la papille, et sont habituellement associées à des hémorragies ponctuées, disséminées au pôle postérieur jusqu'en périphérie (voir fig. 9-17). Elles témoignent de l'hyperpression veineuse et de la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne. Avec le temps, ces hémorragies se résorbent progressivement et

perdent leur caractère en flammèches, tout en restant superficielles. Dans les formes ischémiques, on peut observer des hémorragies profondes en flaques, délimitées par les trajets vasculaires (fig. 9-21).

Une hémorragie peut aussi être observée dans la cavité vitréenne. Au stade aigu, il est fréquent d'observer une suffusion hémorragique dans le vitré, prédominant devant le pôle postérieur et à la partie inférieure du vitré (fig. 9-22). Ces hémorragies précoces ne sont pas le signe d'une complication néovasculaire mais témoignent de l'importance de l'hyperpression veineuse. À un stade plus tardif de l'évolution, une hémorragie intravitréenne doit faire systématiquement rechercher une néovascularisation prépapillaire ou préretinienne, assez fréquente au décours des occlusions de branche veineuse rétinienne (voir fig. 9-16). Ces hémorragies sont parfois collectées dans l'espace rétro-hyaloidien, donnant aussi un aspect typique en « nid de pigeon ».

Les nodules cotonneux correspondent au gonflement des fibres optiques par accumulation de matériel axoplasmique. Ils témoignent classiquement de l'occlusion d'une artériole précapillaire, résultant en un petit territoire ischémique. Souvent, cet accident ischémique focal conduit à la dégénérescence des fibres optiques concernées par l'occlusion artériolaire, ce qui donnera après quelques semaines un déficit fasciculaire bien visible sur le cliché en lumière bleue, d'où la gravité des nodules cotonneux interpapillo-maculaires (fig. 9-23). Parfois, le nodule cotonneux n'a aucune connotation ischémique : la souffrance des fibres optiques peut être d'origine uniquement mécanique, lorsque le trajet des



a | b

Fig. 9-20 Tableau de papillo-phlébite chez un patient jeune.

Forme d'OVR avec prédominance des signes à la papille. L'œdème papillaire est majeur et les hémorragies sont peu nombreuses (a). Sur la coupe OCT (b), le soulèvement maculaire et l'OMV semblent principalement alimentés par l'œdème papillaire.

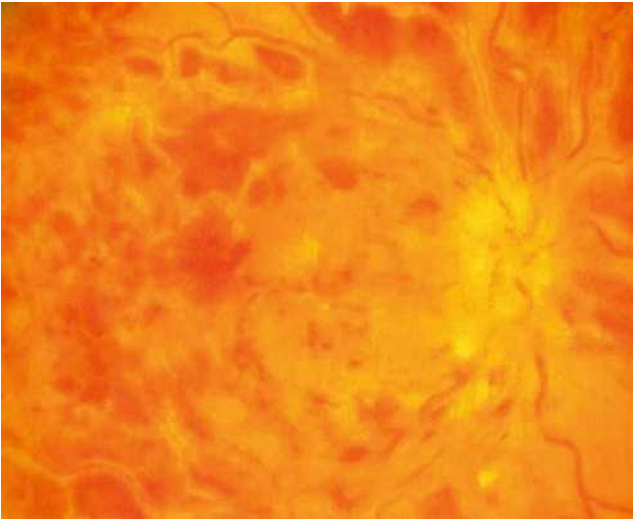


Fig. 9-21 Hémorragies profondes en flaque dans une OVCR ischémique.

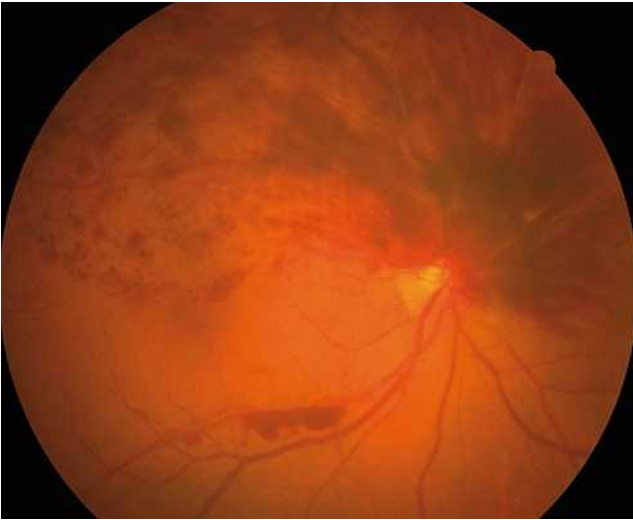


Fig. 9-22 Occlusion veineuse hémicentrale.

Le site de l'occlusion est, comme pour l'OVCR, au niveau de la lame criblée. Les hémorragies ne concernent qu'une hémirétine, mais elles prennent naissance à la papille. Contrairement aux OBV, un quadrant nasal est concerné par l'occlusion. À noter une suffusion hémorragique dans le vitré donnant une petite collection hématique rétro-hyaloiidienne en nid de pigeon.

fibres optiques est contraint et déformé par les tortuosités très marquées des veines rétinienne. Ces nodules cotonneux sont donc le long des gros troncs veineux (voir fig. 9-17).

L'examen du fond d'œil peut aussi déceler d'autres anomalies : modification du calibre artériel en rapport avec l'artériosclérose, signes de croisement, exsudats lipidiques, excavation glaucomateuse de la papille, et parfois séquelles d'occlusion veineuse controlatérale (engainements secs, boucles prépapillaires, circulation de shunt).

Formes cliniques

FORMES TOPOGRAPHIQUES

Si toutes les occlusions veineuses rétinienne présentent des points communs évidents, en partageant la même symptomatologie et

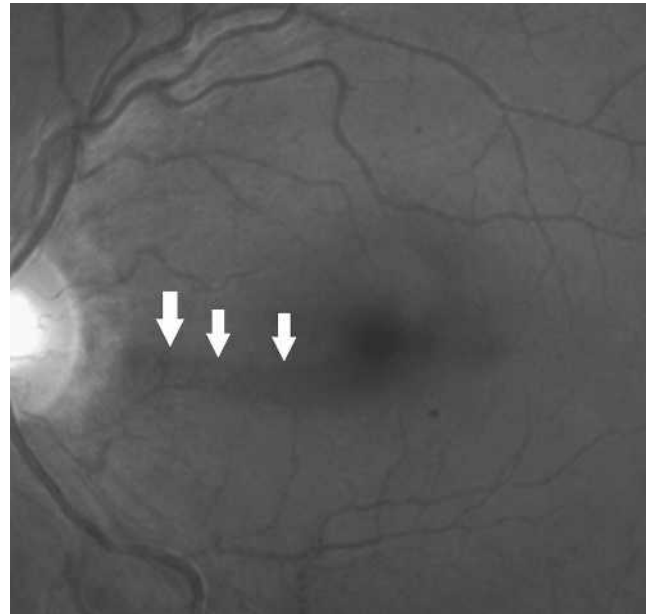
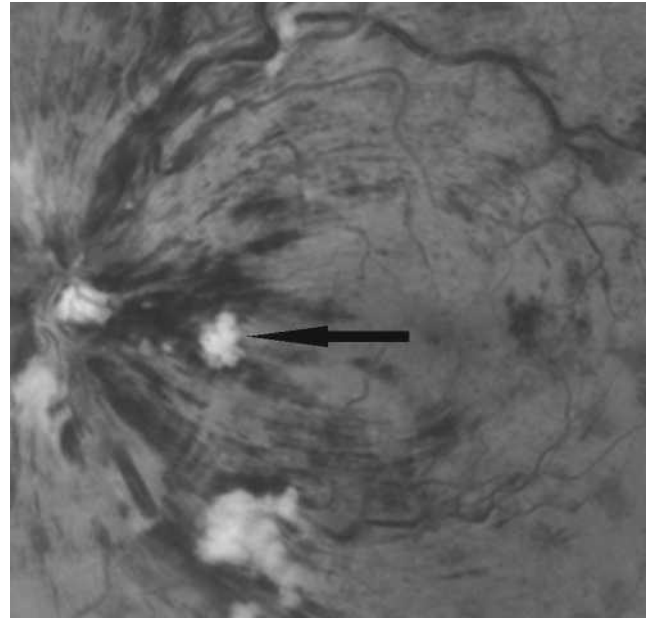


Fig. 9-23 Nodule cotonneux inter-papillo-maculaire (a : flèche noire) évoluant vers un déficit arciforme des fibres optiques bien visible en lumière bleue (b : flèches blanches).

les mêmes facteurs de risque, il existe des différences importantes entre occlusion du tronc de la veine centrale de la rétine et occlusion de branche veineuse rétinienne, tant sur leur terrain de pré-dilection, les particularités évolutives et le pronostic (tableau 9-2). Les occlusions veineuses hémicentrales (OVHC) partagent les caractéristiques des OVCR en ce qui concerne le risque de néovascularisation du segment antérieur (car le territoire non perfusé peut être étendu), et celles des OBVR en ce qui concerne le pronostic visuel, l'évolution et le traitement de l'OMV puisqu'une partie de l'arcade capillaire anastomotique périfovolaire est épargnée.

Selon les récentes études épidémiologiques, les OBVR sont très nettement les plus nombreuses, d'autant plus qu'elles peuvent être sous-évaluées, en particulier dans des études rétrospectives basées sur des rétiniographies.

L'OVCR correspond à l'atteinte de l'ensemble des veines rétinienne suite à l'obstruction du tronc veineux central au niveau ou juste en arrière de la lame criblée. Les signes cliniques sont donc

Tableau 9-2 – Principales caractéristiques des OVR selon leur topographie (OVCR, OBV et OVHC).

	OVCR 25 %	OBV 70 %	OVHC 5 %
Site de l'occlusion	Lame criblée	Croisement artérioveineux	Lame criblée
Principaux facteurs de risque	Glaucome (33 %) HTA (52 %) Migraine (21 %)	HTA (65 %) Glaucome (22 %) Migraine (47 %)	Glaucome (33 %) HTA (52 %)
Terrain de prédilection	Homme de 61 ans	Femme de 70 ans	
Patients âgés de moins de 45 ans	16 %	5 %	10 %
Risque de GNV	Fréquent dans les formes ischémiques (17 % de l'ensemble des OVCR)	Inexistant	Possible dans les formes ischémiques
Risque d'hémorragie intravitréenne	Rare	Fréquent, deuxième cause après la rétinopathie diabétique	Possible
Circulation de suppléance	Boucles prépapillaires	Dilatation de shunt sur le raphé horizontal	Boucles prépapillaires et dilatation de shunt sur le raphé horizontal
Pronostic visuel : % de l'atteinte de l'arcade anastomotique capillaire périfovéolaire	100 %	0 à 50 % atteints	50 % atteints
Indication possible d'un traitement laser grid maculaire	Non	Oui	Oui

présents dans les quatre quadrants rétiens (voir fig. 9-17) [9]. Comme la circulation rétinienne est « terminale », les perturbations circulatoires peuvent avoir un retentissement majeur sur l'oxygénation de la rétine, exposant aux complications les plus sévères comme le glaucome néovasculaire (GNV) [10]. Heureusement, elle ne correspond qu'à un quart environ des occlusions veineuses.

L'OVHC partage de nombreux points communs avec l'OVCR, car le site de l'occlusion est également au niveau de la lame criblée [11]. L'OVHC peut être observée lorsqu'existe une dualité du tronc de la veine centrale (un hémित्रonc supérieur et un hémित्रonc inférieur). Cette anomalie congénitale est observée dans environ 20 % des cas. Il n'est pas rare d'observer le passage d'une OVCR vers une OVHC lorsque la circulation sanguine s'améliore dans l'un des deux troncs (voir fig. 9-22), ou à l'inverse qu'une OVHC se transforme en véritable OVCR (fig. 9-24). Ces OVHC peuvent être prises pour des occlusions de branche si l'examen ou le cliché n'analyse pas la rétine en nasal de la papille.

Contrairement aux OVCR et aux OVHC, c'est presque toujours au niveau d'un croisement artérioveineux que se produit l'occlusion de branche veineuse (fig. 9-25). Du fait de l'atteinte partielle du réseau capillaire périfovéolaire, les conséquences sur la vision centrale sont limitées et moindres que dans les OVCR, donnant un meilleur pronostic visuel final [12, 13]. De plus, certaines occlusions de branches nasales peuvent être totalement asymptomatiques. Comme dans l'OVHC, l'OMV est asymétrique. Lorsqu'il est important, il déborde sur la rétine non atteinte par l'occlusion et peut exercer une action délétère à long terme sur la vision centrale. C'est pourquoi, avant l'ère des traitements anti-œdémateux, les OBV ischémiques étaient connues pour avoir un meilleur pronostic visuel que les OBV œdémateuses [14].

■ CLASSIFICATION

Il n'existe pas de classification de l'OMV et c'est la classification des OVR qui prime, distinguant les formes bien perfusées (ou non



Fig. 9-24 Occlusion veineuse hémicentrale inférieure se transformant en OVCR.

On observe une augmentation de calibre des veines supérieures associées à de petites hémorragies dans les quadrants supérieurs.



Fig. 9-25 Occlusion de branche veineuse, le site de l'occlusion étant au niveau d'un croisement artérioveineux.

ischémiques ou œdémateuses) des formes ischémiques (ou non perfusées) [3, 15, 16]. L'œdème maculaire est très fréquent au cours des OVR, de l'ordre de 95 % des cas, à la fois dans les formes perfusées et dans les formes non perfusées. Paradoxalement, l'œdème maculaire des formes ischémiques est plus marqué et volumineux que celui des formes bien perfusées, ce qui est expliqué par le fait que l'œdème des OVR est VEGF-dépendant, donc plus marqué en cas d'ischémie rétinienne périphérique associée [17].

Les formes bien perfusées sont compatibles avec une vision relativement conservée et c'est parmi elles que se trouvent les évolutions spontanément favorables. Elles correspondent à environ 80 % des OVCR à leur début et seulement à 40 % après 1 an de suivi, en raison de la « conversion » de nombreuses OVR en forme ischémique au cours des premiers mois d'évolution, d'où la nécessité d'une surveillance très régulière au cours de la première année.

L'ischémie maculaire n'est pas prise en compte spécifiquement dans la classification, or elle constitue un élément majeur du pronostic visuel. C'est l'angiographie à la fluorescéine et maintenant l'angio-OCT qui la mettent en évidence. Elle est généralement observée dans les formes non perfusées, mais elle peut parfois être presque isolée, sans territoires de non-perfusion étendus en périphérie rétinienne, n'exposant donc pas au risque de néovascularisation. Dans les OVCR, en présence d'ischémie maculaire, le traitement symptomatique de l'OMV n'apporte pas le bénéfice visuel attendu et est généralement interrompu rapidement (fig. 9-26). Comme évoqué plus haut, dans les OBV, une ischémie maculaire partielle n'est au contraire pas un élément de mauvais pronostic visuel, au contraire [14].

Évolution de l'œdème maculaire des occlusions veineuses

■ HISTOIRE NATURELLE DE L'ŒDÈME MACULAIRE DES OCCLUSIONS VEINEUSES

L'œdème maculaire, observé au stade initial dans presque tous les cas, ne régresse généralement pas aussi rapidement que les hémorragies rétiniennes ; il peut même s'intensifier dans un premier temps et devenir le symptôme prédominant après 3 à 4 mois, donnant la forme caractéristique de « l'œdème maculaire persistant ». Le diagnostic de cet œdème maculaire persistant est facilité maintenant par l'OCT. Cet œdème persistant concerne environ 50 % des OVCR bien perfusées et représente la principale cause d'absence de récupération visuelle. La Central Vein Occlusion Study (CVOS) a observé l'évolution spontanée de cet OMV des formes bien perfusées [3, 18] : il peut régresser spontanément et donner une lente amélioration de la vision dans 9 % des yeux à 1 an, 20 % à 2 ans et 24 % à 3 ans.

Le développement de circulations de suppléance peut être associé à une évolution favorable. Ces modifications vasculaires sont progressives et font partie du remodelage vasculaire observé au décours des OVR et permettant parfois leur diagnostic rétrospectif. Dans les OVCR et les OVHC, il s'agit de boucles prépapillaires (fig. 9-27). Dans les OBV et les OVHC, il s'agit souvent d'une dilatation des veinules et des capillaires au niveau du raphé horizontal (fig. 9-28) qui permettent un drainage du sang vers la veine opposée (supérieure s'il s'agit d'une OBV inférieure et inverse-

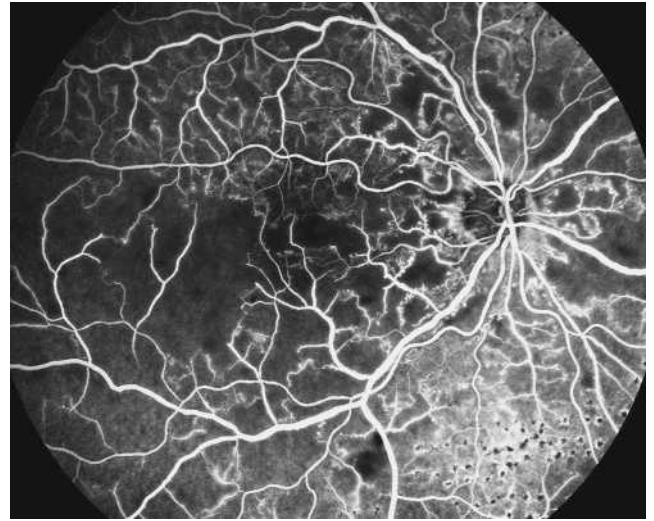


Fig. 9-26 OVCR ischémique avec disparition de nombreux vaisseaux de petit et moyen calibre au pôle postérieur et en périphérie, avec de nombreux aspect en arbre mort.

L'acuité visuelle est effondrée dans ce cas de maculopathie ischémique (inférieure à 20/400).

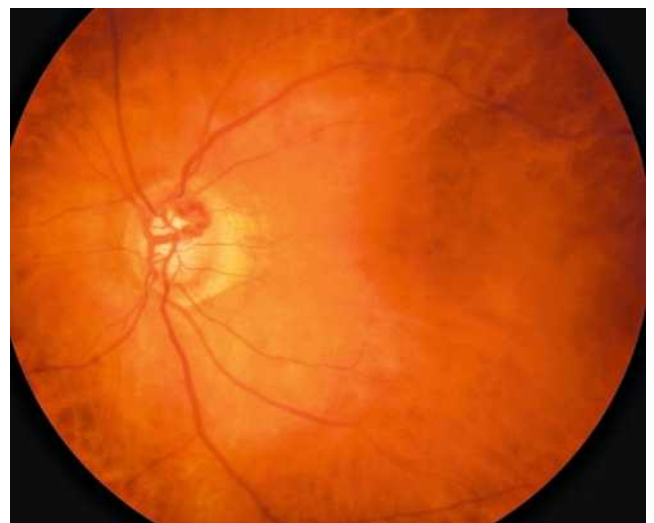


Fig. 9-27 Évolution spontanément favorable d'une OVCR chez une femme de 72 ans.

Rétinophotographie au stade initial (20/100 : a) et 6 mois après (b) où des boucles prépapillaires sont bien visibles.

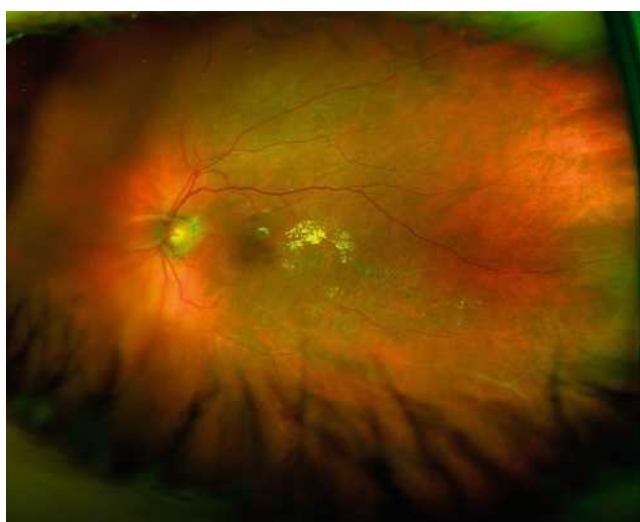
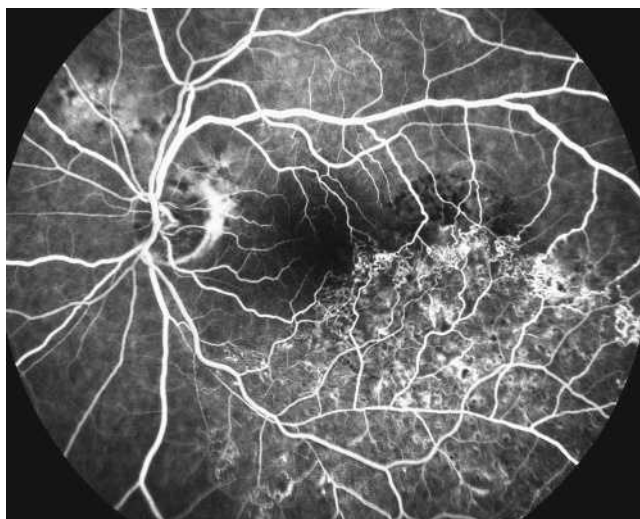


Fig. 9-28 Circulation de suppléance au cours d'une OBV a / b
temporale inférieure.

On distingue bien la dilatation des capillaires en bordure du territoire occlus, en particulier sur le raphé horizontal (a). Ces dilatations sont responsables d'œdème et d'exsudats sur la rétinothographie ultra-grand champ Optos® (b).

ment). On peut observer également des vaisseaux de shunt, capillaires dilatés faisant un « pontage » de part et d'autre du site de l'occlusion.

Schématiquement, les formes initialement bien perfusées ont trois modalités évolutives qui peuvent se combiner : la récupération complète ou quasi complète des symptômes qui survient dans 25 % des cas ; la persistance d'un œdème maculaire responsable de baisse visuelle séquellaire dans 50 % des cas ; l'apparition d'ischémie rétinienne plus ou moins étendue dans 54 % des cas, dont 26 % de cas évoluant en forme ischémique sévère.

Toute la complexité de la prise en charge de l'œdème maculaire réside dans la contradiction entre l'attente d'une récupération spontanée possible et le risque de dégradation de la fonction maculaire liée à la persistance de l'œdème, sans sous-estimer les complications éventuelles, bien que rares, des traitements invasifs.

■ COMPLICATIONS DE L'ŒDÈME MACULAIRE PERSISTANT

Le plus souvent, la chronicité de l'œdème aboutit à la dégradation lente et irréversible de l'architecture maculaire. Les logettes d'œdème maculaire cystoïde tendent à confluer et à envahir

toutes les couches de la rétine. À un stade extrême, les différentes couches rétinienne ne peuvent plus être distinguées entre des cavités pseudo-kystiques qui envahissent la rétine. Lorsque ces lésions s'accroissent et s'étendent, elles deviennent facilement visibles à l'examen du fond d'œil sous forme d'amas pigmentaires rétro-fovéaux parfois associés à des plages dépigmentées. Au stade final, une large zone d'atrophie de l'épithélium pigmentaire remplace la zone occupée précédemment par l'œdème (fig. 9-29) ; ces modifications se font sans changement de la vision du patient qui reste limitée le plus souvent à un scotome central [9].

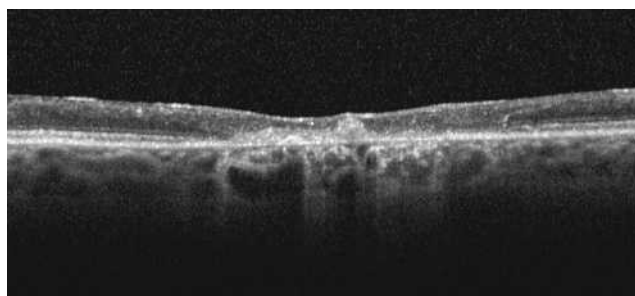
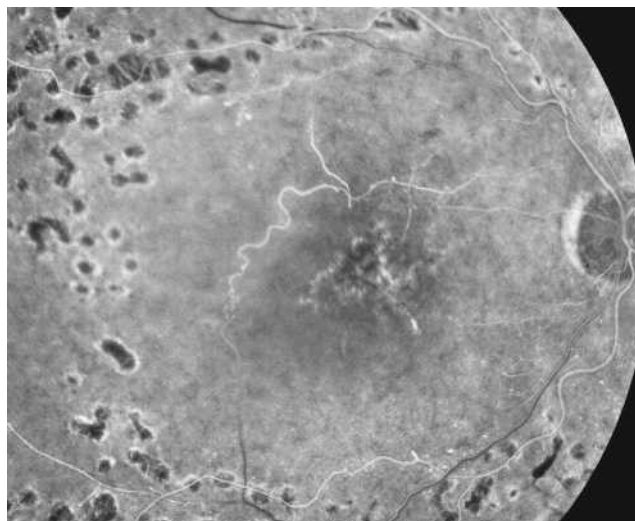


Fig. 9-29 Évolution tardive d'un OMV au cours d'une OVCR a / b / c
ischémique.

Des remaniements pigmentaires spontanés sont visibles sur la rétinothographie et l'angiographie (a, b). Sur l'OCT, la rétine est atrophiée et son architecture est totalement remaniée (c).

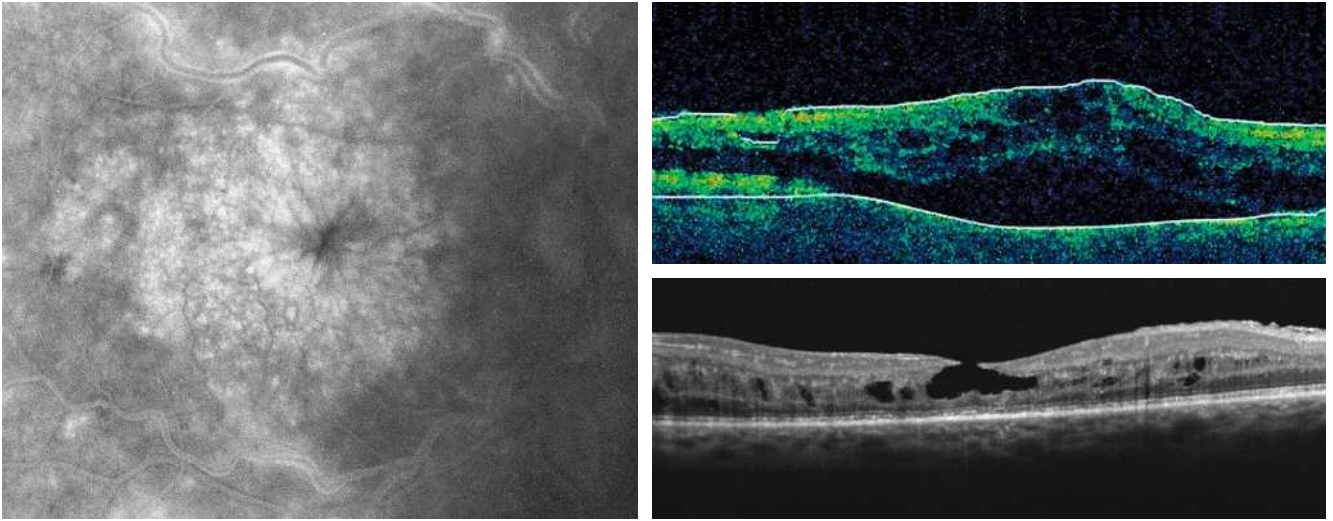


Fig. 9-30 Trou lamellaire (c) survenue plusieurs années après une OVCR compliquée d'OMV persistant (a, b).

a | b
c

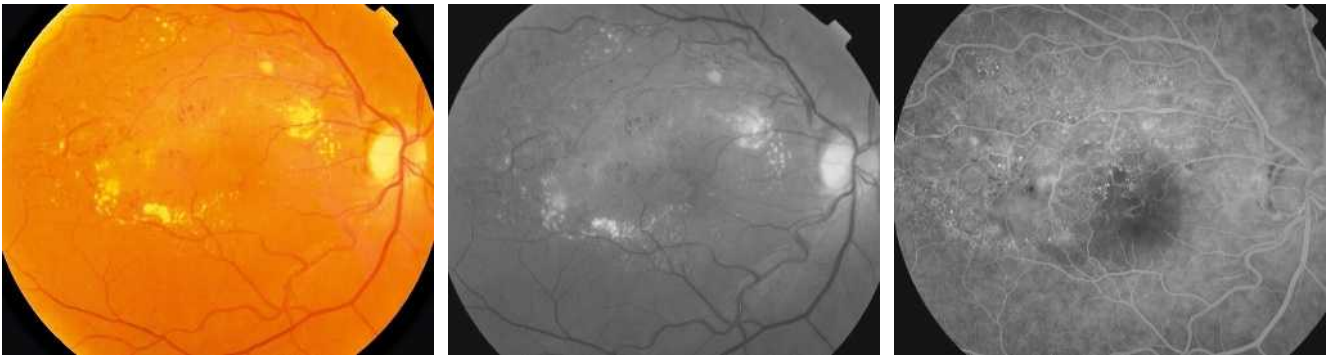


Fig. 9-31 Décollement exsudatif compliquant une OBV de type mixte.

Une couronne d'exsudats lipidiques est bien visible sur le cliché couleur (a), les dilatations micro-anévrismales sont facilement visualisées sur le cliché vert (b) et sur l'angiographie (c).

a | b | c

Parfois, l'œdème maculaire persistant peut conduire à d'autres complications : rupture de la paroi interne d'une logette centrale avec constitution d'un *trou maculaire lamellaire* (fig. 9-30), *trou maculaire complet*, *fibrose sous-rétinienne*, développement d'une *membrane épimaculaire*, dont l'indication chirurgicale doit être posée en tenant compte du contexte.

Le *soulèvement rétinien exsudatif* est une complication peu fréquente des OVHR et des OBVR, et plus rare dans les OVCR [19, 20]. Il survient dans les formes mixtes où des segments de capillaires dilatés avoisinent de petits territoires de non-perfusion. Cliniquement, le soulèvement de la rétine neurosensorielle maculaire est souvent légèrement excentré sous forme de bulle fixe, entourée d'une couronne plus ou moins dense d'exsudats lipidiques. À la surface de cette bulle, les anomalies du lit vasculaire sont évidentes, avec des zones de dilatations et de nombreux micro-anévrismes pouvant évoquer une maladie de Coats (fig. 9-31).

En conclusion, l'OMV est un signe quasiment constant et représente un élément majeur du pronostic des OVR. Son traitement doit intervenir avant que des lésions irréversibles ne compliquent son évolution. Par ailleurs, il est intimement intriqué à la composante ischémique de l'occlusion veineuse du fait des conséquences de la maculopathie ischémique sur la fonction maculaire d'une part et de l'influence de l'ischémie périphérique qui agit directement sur cet œdème VEGF-dépendant d'autre part.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Coscas G, Dhermy P. Occlusions veineuses rétinienne. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris : Masson ; 1978.
- [2] Glacet-Bernard A, Coscas G, Paques M, Pournaras CJ. Occlusions veineuses rétinienne. Rapport annuel des Sociétés d'ophtalmologie de France. Paris : Lamy ; 2011, 324 p.
- [3] Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol 1997 ; 115 : 486-91.
- [4] Glacet-Bernard A, les Jardins GL, Lasry S, et al. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2010 ; 128 : 1533-8.
- [5] Paques M, Massin P, Sahel JA, et al. Circadian fluctuations of macular edema in patients with morning vision blurring : correlation with arterial pressure and effect of light deprivation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005 ; 46 : 4707-11.
- [6] Paques M, Girmens JF, Riviere E, Sahel J. Dilatation of the minor arterial circle of the iris preceding rubeosis iridis during retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2004 ; 138 : 1083-6.
- [7] Browning DJ. Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. Ophthalmology 2002 ; 109 : 2154-9.
- [8] Paques M, Gaudric A. Perivenular macular whitening during acute central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2003 ; 121 : 1488-91.
- [9] Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. Retina 2015 ; 35 : 29-42.
- [10] Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. Ophthalmology 2011 ; 118 : 119-133.e1-2.
- [11] Hayreh SS, Hayreh MS. Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. Arch Ophthalmol 1980 ; 98 : 1600-9.
- [12] Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal vein occlusion. Retina 2015 ; 35 : 1016-27.
- [13] Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Branch retinal artery occlusion : natural history of visual outcome. Ophthalmology 2009 ; 116 : 1188-94.e1-4.
- [14] Finkelstein D. Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. Arch Ophthalmol 1992 ; 110 : 1427-34.

- [15] Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983 ; 90 : 458-74.
- [16] Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. Prognostic factors for retinal vein occlusion : prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 551-60.
- [17] Martinet V, Guigui B, Glacet-Bernard A, et al. Macular edema in retinal vein occlusion: correlation study between optical coherence tomography, fluorescein angiography and visual acuity. *Int Ophthalmol* 2012 ; 32 : 369-77.

- [18] Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 1425-33.
- [19] Weinberg D, Jampol LM, Schatz H, Brady KD. Exudative retinal detachment following central and hemicentral retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol* 1990 ; 108 : 271-5.
- [20] Ravalico G, Battaglia Parodi M. Exudative retinal detachment subsequent to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 1992 ; 205 : 77-82.

4 – EXPLORATION

EXPLORATIONS FONCTIONNELLES : VISION DES COULEURS

J. LEID

Les dyschromatopsies acquises (DA) rencontrées dans les œdèmes maculaires des thromboses veineuses ont peu de particularité si ce n'est leur habituelle gravité liée à l'importance de ces œdèmes et leur difficulté de diagnostic précis étant donné la faiblesse fréquente de l'acuité visuelle. On retiendra l'intérêt des tests saturés (Panel D15 standard) pour mieux différencier les composantes de ces DA majeures peu lisibles aux tests désaturés.

C'est cependant surtout l'évolution des DA chez les malades traités par injection intravitréenne (IVT) d'anti-VEGF qui a retenu notre attention. Tout comme pour les œdèmes diabétiques traités de la même façon, on observe une grande variabilité des DA au fur et à mesure des injections avec une réactivité très rapide de la vision des couleurs.

Contrairement au diabète, on trouve moins souvent des axes rouge-vert associés aux axes bleu-jaune de type III. Ces derniers prédominent largement. Par contre l'amélioration clinique et anatomique de ces œdèmes traités par IVT et leur stabilisation se traduit volontiers par l'apparition d'axes scotopiques qui semblent signer la bonne maîtrise de l'œdème, au moins à moyen terme, le recul étant insuffisant pour se prononcer sur un futur plus lointain.

Ce mode d'évolution des DA chez les patients œdémateux traités par anti-VEGF, qu'ils soient diabétiques ou porteurs de thromboses veineuses, est à prendre en considération dans la compréhension des mécanismes d'action de ces traitements. Il préfigure probablement une amélioration dont le prix à payer est une forme d'atrophie partielle de certaines cellules rétinienne.

À titre d'exemple voici le cas de Monsieur R.S., né en 1943, porteur d'une thrombose veineuse séquellaire, ancienne et non datée. Le diagnostic d'œdème maculaire post-thrombose a été porté lors d'un bilan pour glaucome sévère méconnu et cataracte chez ce patient qui savait que l'acuité de cet œil gauche était moins bonne depuis longtemps mais ne s'en préoccupait

pas (fig. 9-32). La chirurgie de la cataracte clôturée par une IVT de ranibizumab a transformé la situation, permettant de récupérer 8/10 avec une restitution du profil fovéolaire au prix de deux injections seulement. La vision des couleurs qui était peu altérée antérieurement en dépit de l'œdème et d'une acuité de 6/10 a évolué vers une DA de type III puis vers un axe scotopique avec 8/10 malgré une atrophie rétinienne partielle (fig. 9-33).

Ainsi l'étude de la vision des couleurs mérite-t-elle d'entrer dans les critères décisionnels pour les éventuelles réinjections.

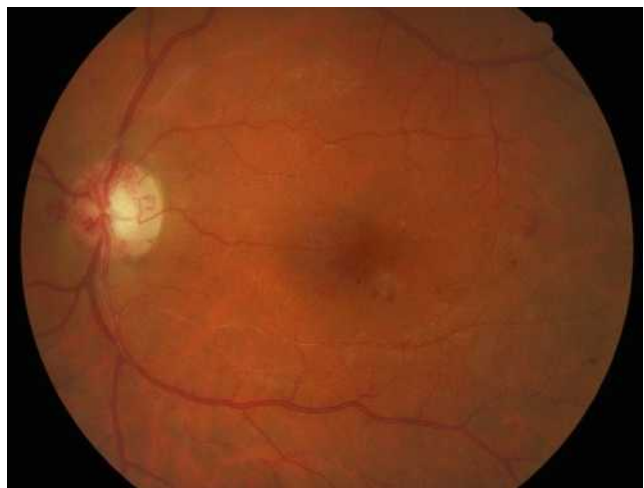


Fig. 9-32 Aspect du pôle postérieur en rétino-graphie.

On remarquera les shunts sur la papille, les engainements artériels et les micro-hémorragies temporomaculaires.

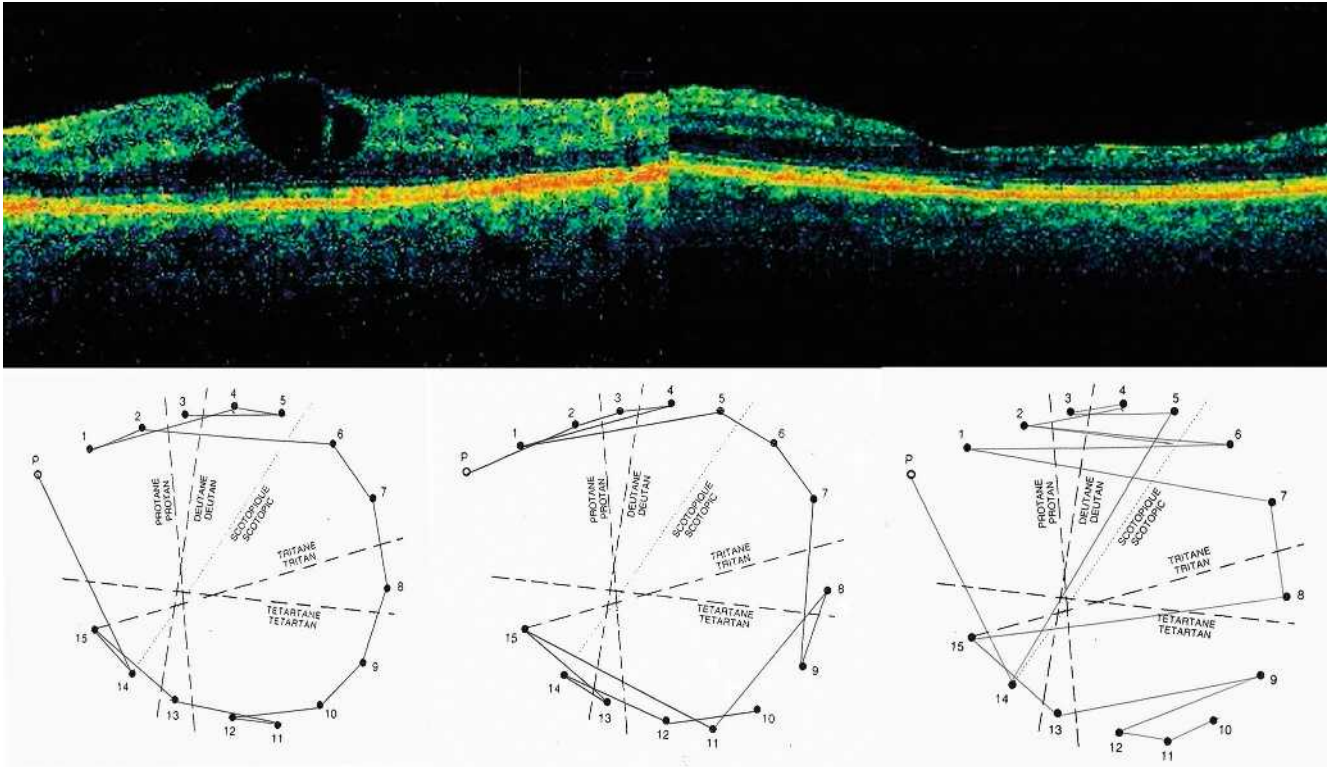


Fig. 9-33 Traitement par anti-VEGF.

Évolution favorable de l'OCT mais avec diminution de l'épaisseur rétinienne. Parallèlement le D15 désaturé passe d'une DA très modérée malgré l'œdème à un axe tritan et scotopique une fois l'œdème stabilisé.

ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE DANS LES OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES

A. GLACET-BERNARD

L'essentiel

- À l'heure des nouvelles explorations non invasives, l'angiographie à la fluorescéine reste le seul examen qui visualise directement les vaisseaux rétiniens de la macula jusqu'à la périphérie de la rétine et analyse la dynamique du remplissage des vaisseaux par la fluorescéine.
- De nouveaux angiographes à ultra-grand champ rationalisent l'examen en permettant l'exploration de la périphérie rétinienne jusqu'à 102 ou 200° en un seul cliché.
- Avec ces nouveaux appareils à ultra-grand champ, les territoires de non-perfusion rétinienne sont mieux visualisés. L'ischémie rétinienne est détectée beaucoup plus souvent avec ces nouvelles explorations qu'avec les angiographes classiques, et une corrélation entre la surface de non-perfusion, l'acuité visuelle et l'œdème maculaire a pu être démontrée. De nombreuses études sont en cours et ces nouvelles explorations peuvent changer la prise en charge des occlusions veineuses.

À l'heure où de nouvelles explorations dites « non invasives » sont devenues indispensables pour l'évaluation des pathologies de la rétine, l'angiographie à la fluorescéine, qui a connu ses heures de gloire dans les années 1970 [1, 2], reste un examen essentiel pour analyser et suivre toutes les pathologies vasculaires rétiniennes et, en particulier, les OVR. C'est le seul examen qui visualise directement les vaisseaux rétiniens de la macula jusqu'à la périphérie de la rétine, analyse la dynamique du remplissage des vaisseaux par

la fluorescéine, met en évidence les conséquences de l'occlusion vasculaire sur le lit capillaire maculaire et périphérique et, à plus long terme, objective le remodelage vasculaire ainsi que les circulations de suppléance. L'angiographie constitue donc le « gold standard » pour poser le *diagnostic précis* d'occlusion veineuse basé sur le retard de remplissage veineux, apprécier le *pronostic* en mesurant la surface des territoires de non-perfusion et surveiller l'*évolution* de la perfusion rétinienne [3].

L'angiographie reste une technique d'actualité avec le développement de nouveaux appareils à ultra-grand champ d'exploration, qui rationalise l'examen et amène à redéfinir de nouveaux paramètres comme l'index ischémique.

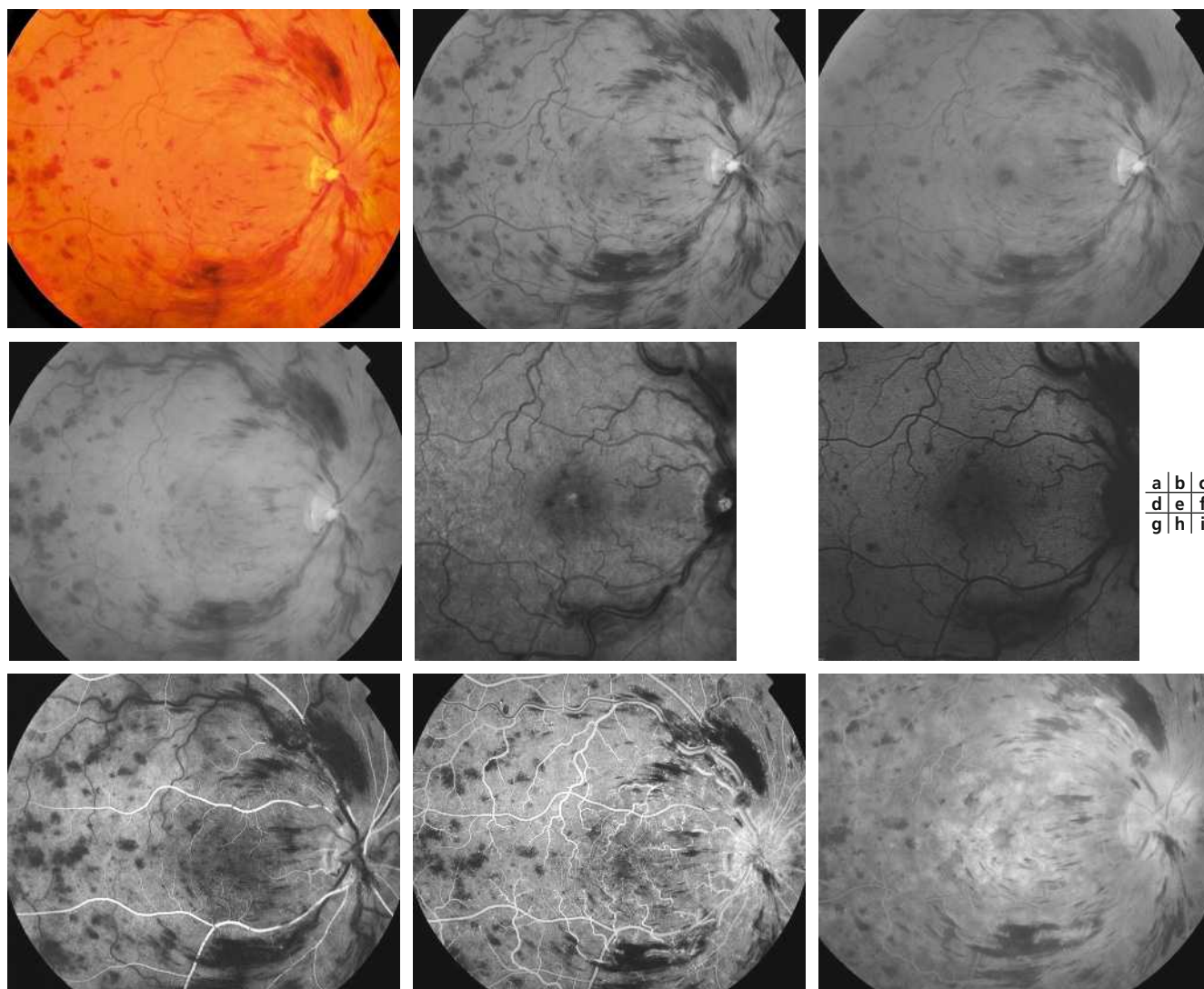
Apport des rétinophotographies

Le cliché en couleur apporte immédiatement des informations importantes sur la topographie, l'abondance et le type des hémorragies, la turgescence et les tortuosités des veines rétinienne et le caractère foncé, désaturé du sang veineux (fig. 9-34a). Il faut préférer un grand champ (50–60°) prenant à la fois la papille et la macula pour bien différencier par exemple les OBV des formes hémicentrales. Si la rétinophotographie couleur permet de faire souvent le diagnostic, il ne faut pas négliger l'apport des rétinophotographies monochromatiques.

Le cliché en lumière verte (anérythre ou *red free*) apportera un contraste maximum pour l'analyse des vaisseaux et des hémorragies (couleur complémentaire du vert, fig. 9-34b). Il est aussi utile pour mettre en évidence, par contraste, les aspects fugaces de blanc périveinulaire.

Le cliché en lumière bleue (ou *blue reflectance*) analyse particulièrement, grâce à ses courtes longueurs d'onde, les modifications de la surface rétinienne et du pigment xanthophylle : logettes d'œdème maculaire cystoïde, nodules cotonneux, aspect de blanc périveinulaire, développement d'une membrane épirétinienne, déficit dans la couche des fibres optiques, paroi fibrosée d'un macro-anévrisme, etc. (fig. 9-34c).

Le cliché en lumière rouge, comme le cliché en infrarouge (fig. 9-34d-f), donne une bonne visualisation du pigment. C'est également le cas du cliché en autofluorescence qui donne des informations sur l'épithélium pigmentaire. Il permet de repérer facilement les cicatrices de laser qui apparaissent hypo-autofluorescentes, de même que les plages d'atrophie maculaire au stade ultime de l'OMV.



a	b	c
d	e	f
g	h	i

Fig. 9-34 Occlusion de la veine centrale.

Clichés couleur en lumière blanche (a) et monochromatiques : vert ou anérythre (b), bleue (c), rouge (d), infrarouge (e) et en autofluorescence (f). Le temps artériel (g) et le retour veineux laminaire (h) permettent de calculer le temps de transit artérioveineux. Au temps tardif (i), les logettes d'OMV sont bien visibles, associées à une coloration de la paroi des gros troncs veineux du pôle postérieur.

Angiographie à la fluorescéine dans les occlusions veineuses rétiniennes

■ PHASE AIGUË

L'angiographie objective le retard du remplissage veineux, dès le stade initial de la maladie. La gêne à la circulation de retour entraîne une dilatation veineuse et un ralentissement du flux sanguin, particulièrement bien analysable en vidéo-angiographie [4]. Un retard artériel modéré accompagne souvent le retard veineux. Celui-ci est quantifié par la mesure du temps de transit artérioveineux, défini comme la différence entre le temps de début du remplissage artériel et le temps veineux laminaire où le colorant commence à dessiner les contours de la lumière veineuse sous forme de deux rails parallèles (fig. 9-34g et h). Un temps de transit artérioveineux normal est inférieur à 5 secondes.

Dans les formes d'OVCR associée à une occlusion d'une artère cilio-rétinienne, le ralentissement majeur du remplissage artériel dans le secteur cilio-rétinien est décelable au tout début du remplissage vasculaire, à ne pas manquer sur les temps précoces de l'angiographie (fig. 9-35). L'origine de l'artère cilio-rétinienne est bien visible sur le bord de la papille à partir duquel elle part en hameçon [5]. Dans d'autres situations [6], le remplissage artériel peut être ralenti de manière transitoire mais extrême, comme c'est le cas des formes avec blanc péri-veinulaire [6, 7]. Une pulsativité du remplissage veineux peut aussi être observée à ce stade, témoignant de l'élévation de la pression veineuse.

Aux temps tardifs, une imprégnation de la paroi des gros tronc veineux du pôle postérieur est souvent visible, sans phénomène de diffusion. Cette coloration des parois veineuses témoigne de la souffrance pariétale secondaire à la distension des vaisseaux et se distingue d'une vascularite par son aspect global, homogène et non segmentaire.

La capillaropathie œdémateuse est observée quand l'ensemble du lit capillaire rétinien et des veinules est dilaté avec présence

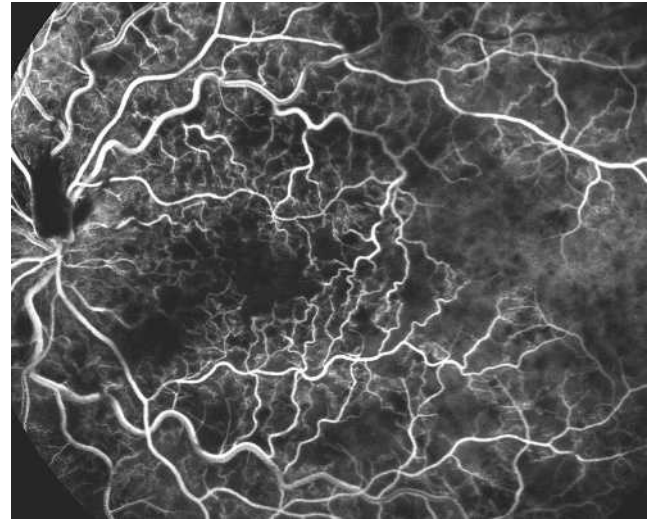


Fig. 9-36 Forme ischemique sévère.

Désertification du lit capillaire, retard circatoire majeur, aspects en arbre mort.

d'une diffusion de colorant aux temps tardifs. La papille est également hyperhémée et œdémateuse dans les OVCR (fig. 9-34i). La coloration des logettes aux temps tardifs est caractéristique de l'OMV.

La capillaropathie ischemique se définit par la présence de territoires, plus ou moins étendus, de non-perfusion du lit capillaire. Au pôle postérieur, la rupture de l'arcade anastomotique péri-fovéolaire est particulièrement bien identifiable à l'examen angiographique avec un champ compris entre 30 et 60°. En périphérie, l'arbre artériel paraît grêle et irrégulier, avec parfois un aspect en « arbre mort », avec des spicules hérissant les artéioles et montrant l'interruption brutale de la circulation sanguine (fig. 9-36). Une hyperfluorescence des parois vasculaires avec phénomène de diffusion plus ou moins intense peut être visible en périphérie rétinienne et évoque une souffrance hypoxique de la rétine au stade aigu, alors que les territoires de non-perfusion ne sont pas (encore) visibles (fig. 9-37) [8]. Lorsque ces diffusions sont importantes, elles gênent l'examen du lit capillaire qui peut paraître par

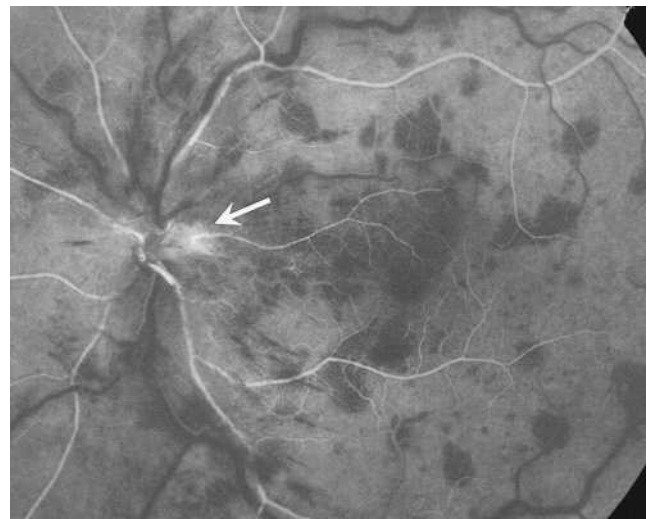
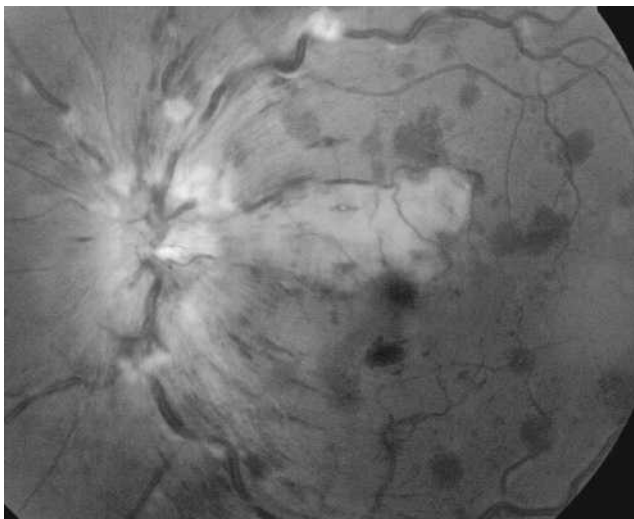


Fig. 9-35 OVCR associée à une occlusion artérielle cilio-rétinienne.

Sur les clichés verts (a), le territoire de l'artère cilio-rétinienne apparaît blanchâtre, ischemique, avec une macula partiellement rouge cerise. Le temps très précoce de l'angiographie met en évidence l'artère cilio-rétinienne qui démarre en hameçon sur le bord temporal de la papille (b : flèche).

a | b

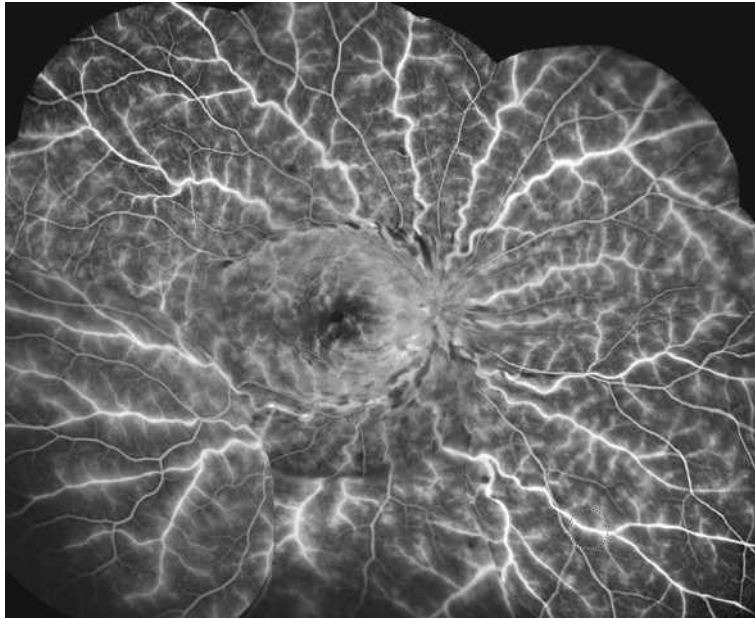


Fig. 9-37 Phénomène de diffusion important au cours d'une OVCR récente concernant tous les vaisseaux jusqu'en périphérie. Il n'existe pas à ce stade de territoire de non-perfusion.

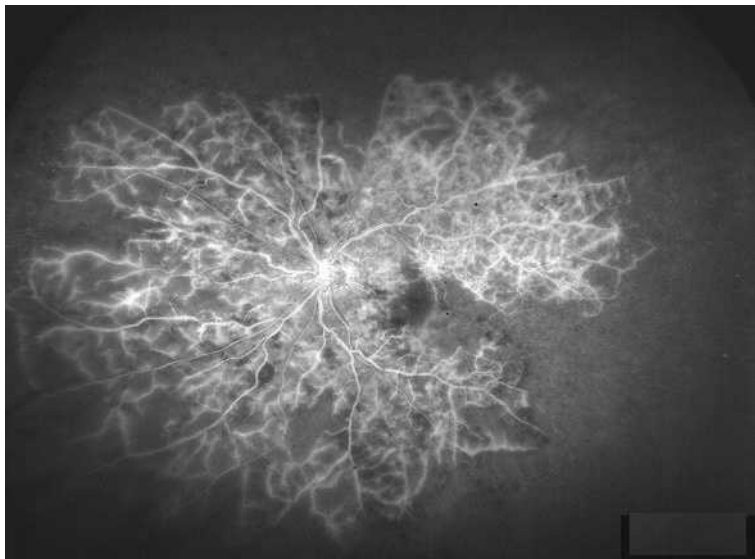


Fig. 9-38 Conversion d'une OVCR ; l'ischémie apparaît souvent en temporal.
(Source : image Optos® de la collection du Pr John Conrath.)

contraste anormalement sombre, et faire poser à tort un diagnostic d'ischémie rétinienne.

Généralement, l'ischémie rétinienne commence par l'extrême périphérie (fig. 9-38) et progresse vers le centre, avec typiquement un triangle temporal à sommet postérieur (en raison du trajet plus long des vaisseaux temporaux). Il est donc indispensable de réaliser des clichés périphériques avec quatre à huit champs. Toutefois, l'ischémie n'est pas seulement périphérique mais peut concerner aussi la macula, avec rupture de l'arcade et élargissement plus ou moins grand de la zone avasculaire centrale. C'est la *maculopathie ischémique*, de pronostic sévère, atteignant préférentiellement les patients âgés et hypertendus.

En fait, l'angiographie montre que l'un des deux mécanismes, œdème ou ischémie, peut être prédominant, mais qu'ils sont presque toujours associés et intriqués et se modifient au cours de l'évolution et sous l'effet des traitements.

■ MOYEN ET LONG TERMES : LE REMODELAGE VASCULAIRE ET LES SÉQUELLES

Une *circulation collatérale* ou de suppléance plus ou moins efficace se met en place progressivement, donnant une dilatation de certains rameaux capillaires de pontages ou de shunts veineux. Dans les OBV, ces anastomoses « haut-bas » sont bien visibles sur le raphé horizontal et de part et d'autre du site de l'occlusion où des vaisseaux de pontage peuvent apparaître (voir fig. 9-28) [9].

Dans les OVCR, des *boucles veineuses prépapillaires* peuvent se développer après quelques semaines ou mois et peuvent permettre parfois un diagnostic rétrospectif (voir fig. 9-27). Des *dilatations micro- ou macro-anévrismales* peuvent apparaître, souvent associées aux territoires de non-perfusion du lit capillaire. Ces circulations de

suppléance et ces micro-anévrysmes peuvent être responsables d'un œdème maculaire persistant.

Après plusieurs mois, la macula peut être le siège de remaniements accentués de l'épithélium pigmentaire, sous forme d'une plage centrale hyperfluorescente, par effet fenêtré, sans diffusion, avec parfois quelques amas de pigment (voir fig. 9-29). La survenue d'une néovascularisation pré-rétinienne ou prépapillaire est facilement mise en évidence par l'angiographie, car les néovaisseaux sont responsables d'une diffusion précoce et abondante de colorant.

Modalités pratiques de l'angiographie pour exploration d'une occlusion veineuse rétinienne

Si le choix est possible, préférer un large champ englobant la papille et la macula ; les angiographes classiques offrent un champ de 30 à 60°, à préférer au grossissement sur la région maculaire donné par les scannings laser ophtalmoscopes qui ont un champ de 10 ou 30°, donnant une bonne image de la maille capillaire périphérique mais supprimant les informations de remplissage vasculaire à la papille et l'examen de la périphérie rétinienne.

Au cours de l'exploration des OVR, les premières secondes du remplissage des vaisseaux rétinien (et aussi choroïdiens) apportent des informations très utiles, et il est très important de connaître le temps artériel et le temps veineux laminaire pour apprécier la dynamique du remplissage vasculaire. Cette dynamique du remplissage vasculaire rétinien est observée au mieux au niveau de la papille. L'enregistrement en vidéo-angiographie de ces premières secondes de l'angiographie, obtenu avec de nombreux appareils actuellement, peut apporter une meilleure évaluation et objectiver le caractère pulsatile du remplissage veineux.

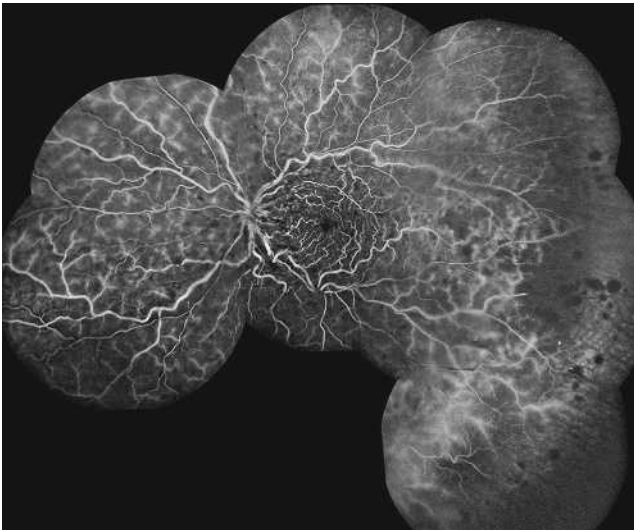


Fig. 9-39 Montage (image composite) créé de manière semi-automatique à partir d'une angiographie classique de champ 55°, superposant un champ central et huit champs périphériques.

En plus des habituels clichés précoces et tardifs centrés sur la macula, visant à étudier respectivement la maille capillaire périphérique et les phénomènes de diffusion et de coloration des logettes d'OM, les clichés périphériques sont indispensables à une bonne évaluation angiographique de toute OVR ; les huit champs périphériques sont utiles même si la méthodologie de certaines études internationales ne demande que cinq champs avec un angiographe de 45° [10]. Ils renseignent sur d'éventuels territoires non perfusés qui commencent généralement par les zones périphériques. Ces clichés doivent être réalisés assez tôt juste après la phase de remplissage artérioveineux et être confrontés avec des clichés tardifs, où les diffusions d'une néovascularisation pré-rétinienne à la bordure des territoires non perfusés seront plus faciles à repérer. Une image composite (ou montage) peut être obtenue pour assembler le champ central et les champs périphériques sur la même vue (fig. 9-39).

Apport des angiographes ultra-grand champ

L'angiographie avec un « grand champ » peut se révéler particulièrement utile pour l'examen de la périphérie, comme la lentille grand angle du scanning laser ophtalmoscope (Spectralis®, Heidelberg, Allemagne) donnant un champ de 102°, ou encore l'ultra-grand champ allant jusqu'à 200°, soit environ 82 % de la totalité de la rétine en un seul cliché (Optos® Optomap panoramic P200Tx, Dunfermline, Écosse) [11]. En étendant les limites d'exploration jusqu'à la périphérie rétinienne, ces techniques permettent une amélioration de la détection des zones ischémiques (fig. 9-40 et 9-41). La surface analysée a été calculée et serait multipliée par 2,8 par rapport à l'exploration classique avec cinq champs qui donne globalement après montage un champ d'exploration de 75° [12].

Prasad a démontré pour la première fois que l'exploration de l'extrême périphérie rétinienne dans les OBV et les OVHC par angiographie ultra-grand champ (Optos® PLC, Dunfermline, Écosse) permettait de retrouver des territoires non perfusés en avant de l'équateur, avec une corrélation entre la présence d'une non-perfusion non traitée par photocoagulation et la présence d'un OMV ($p = 0,007$) et de néovascularisations ($p = 0,033$) [8].

Spaide a observé la présence de territoires non perfusés dans toutes les OVCR étudiées de manière rétrospective, même celles qui auraient été classées en forme bien perfusée selon les critères de la Central Vein Occlusion Study ou CVOS (moins de 10 surfaces papillaires soit 25,4 mm²) [13]. Toutes les OVCR étudiées étaient en cours de traitement par ranibizumab. Dans les formes bien perfusées au sens de la CVOS, la surface moyenne d'ischémie était de 277 mm², alors qu'elle était de 369 mm² dans les formes ischémiques de la CVOS (sur les 1108 mm² que représente la rétine), cette différence n'était cependant pas statistiquement significative. La surface de non-perfusion était inversement corrélée à l'acuité visuelle ($p = 0,013$).

L'exploration plus complète de la périphérie rétinienne rend plus précise l'évaluation de l'index ischémique, proposé en 1982 par Magargal [14]. Le rapport de la surface de rétine non perfusée sur la surface totale mesurée sur Optos® donne le pourcentage d'ischémie rétinienne qui permet d'apprécier la sévérité de l'OVR et le risque de néovascularisation. Singer a montré qu'un index ischémique plus élevé était corrélé à un OMV plus volumineux, une moins bonne acuité visuelle et un risque de récurrence de l'OMV après traitement [15]. Le suivi de l'évolution montrait parfois une

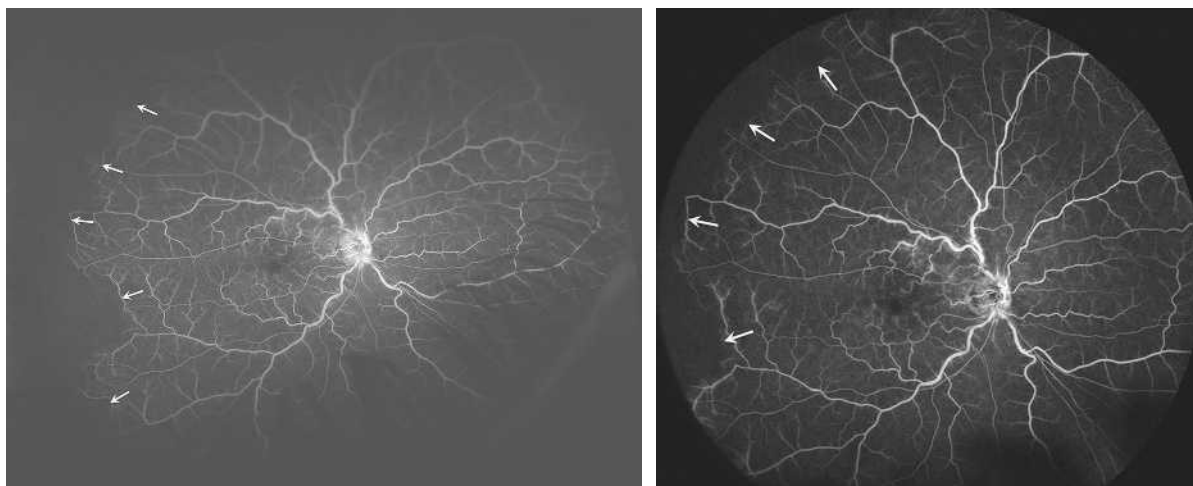


Fig. 9-40 Angiographie en ultra-grand champ d'une OVCR à l'aide d'Optos® explorant jusqu'à 200° (a) et du Spectralis® avec la lentille de 102° (b).

On distingue bien une couronne non perfusée en extrême périphérie (délimitée par les flèches).
(Source : images de la collection du Pr Carl Arndt.)

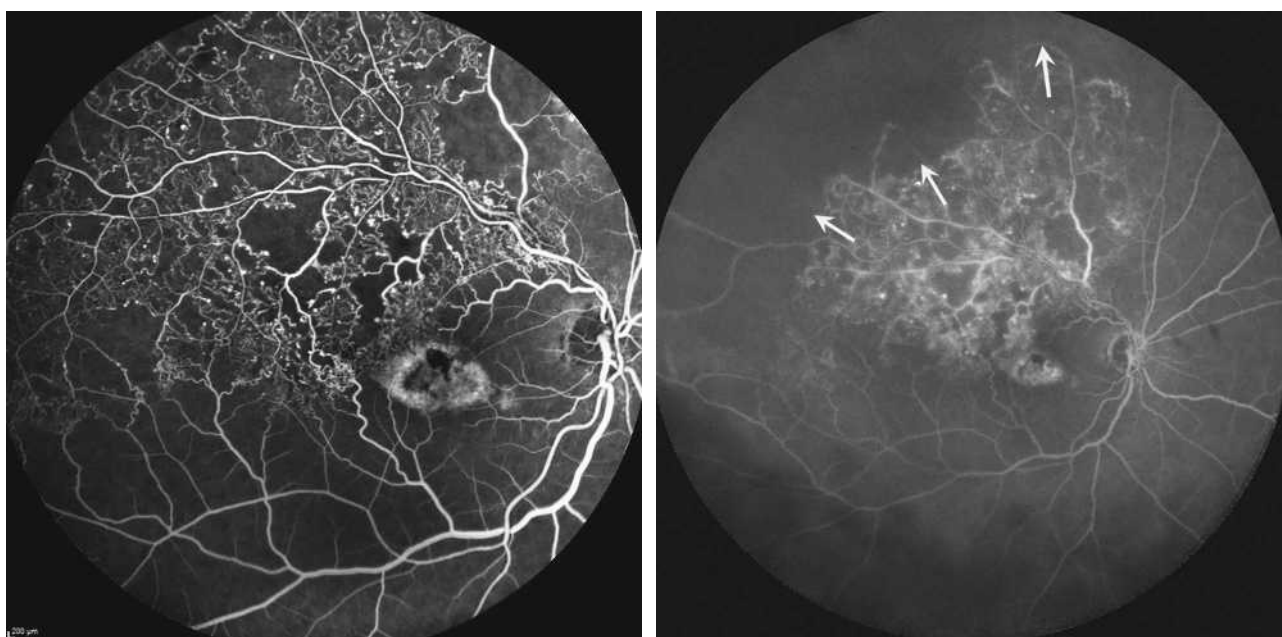


Fig. 9-41 Comparaison d'un champ classique de 55° et d'un ultra-grand champ de 102° dans une OBV.

Une zone d'ischémie intense sans aucun vaisseau est mise en évidence en extrême périphérie (délimitée par les flèches), non vue par le champ d'exploration classique.

régression de la surface des territoires non perfusés en périphérie. Dans les OVCR, Tsui a montré que le risque de néovascularisation survient avec un index ischémique mesuré sur Optos® de 45 % [16], ce qui reste assez proche finalement de celui de 50 % proposé il y a 30 ans par Magargal avec les systèmes d'angiographie classiques.

Cependant, l'utilisation de ces appareils peut avoir des limites. Si dans les OBV, les territoires ischémiques sont facilement identifiés en comparaison au lit capillaire sain adjacent, il n'en est pas de même pour les OVCR, où des phénomènes de diffusion à partir des parois vasculaires peuvent gêner l'interprétation de la perfusion de la rétine périphérique. L'élargissement du champ d'examen diminue en partie la définition de lit capillaire maculaire qui devient moins clairement analysable, cependant l'examen de la macula reste néanmoins possible [16]. La distorsion

de la périphérie rétinienne qui est aplaniée donc élargie pour être représentée sur un planisphère demande un traitement d'image supplémentaire pour être convertie en surface rétinienne [13, 17]. Avec l'angiographe ultra-grand champ (Optos®), seule une image à la fin de la phase de remplissage artérioveineux est prise, ce qui ne permet pas d'analyser la dynamique des temps précoces du remplissage vasculaire.

En conclusion, l'angiographie reste le meilleur moyen d'analyser les désordres liés aux OVR, en apportant des informations sur l'atteinte de la dynamique circulatoire, le retentissement sur le lit capillaire, le remodelage du lit vasculaire et la formation d'une circulation collatérale. Avec les nouveaux appareils permettant l'analyse en ultra-grand champ allant jusqu'à 200°, l'analyse de la périphérie rétinienne est plus complète et plus précise. Le lien

entre OMV et non-perfusion rétinienne périphérique est retrouvé, confirmant le caractère VEGF-dépendant de cette pathologie. Ces nouvelles techniques d'imagerie sont l'objet de nombreuses études en cours, qui vont peut-être modifier la prise en charge des OVR dans le futur [18].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Laatikainen L, Kohner EM. Fluorescein angiography and its prognostic significance in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1976 ; 60 : 411-8.
- [2] Coscas G, Dhermy P. Occlusions veineuses rétinienne. Rapport de la Société française d'ophtalmologie. Paris : Masson ; 1978.
- [3] Glacet-Bernard A, Coscas G, Paques M, Pourmaras CJ. Occlusions veineuses rétinienne. Rapport annuel des Sociétés d'ophtalmologie de France. Lamy ; 2011, 324 p.
- [4] Paques M, Naoun K, Garmyn V, et al. Conséquences circulatoires des occlusions veineuses rétinienne : intérêt de l'angiographie dynamique. *J Fr Ophtalmol* 2002 ; 25 : 898-902.
- [5] Glacet-Bernard A, Gaudric A, Touboul C, Coscas G. Occlusion de la veine centrale de la rétine avec occlusion d'une artère cilio-rétinienne. À propos de 7 cas. *J Fr Ophtalmol* 1987 ; 10 : 269-77.
- [6] Browning DJ. Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 2154-9.
- [7] Paques M, Gaudric A. Perivenular macular whitening during acute central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2003 ; 121 : 1488-91.
- [8] Prasad PS, Oliver SC, Coffee RE, et al. Ultra wide-field angiographic characteristics of branch retinal and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 780-4.
- [9] Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion : epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 2013 ; 33 : 901-10.
- [10] Central vein occlusion study of photocoagulation therapy. Baseline findings. Central Vein Occlusion Study Group. *Online J Curr Clin Trials* 1993 ; Doc No 95 : [6021 words ; 6081 paragraphs].
- [11] Witmer MT, Parlitsis G, Patel S, Kiss S. Comparison of ultra-widefield fluorescein angiography with the Heidelberg Spectralis(RR) noncontact ultra-widefield module versus the Optos® Optomap®. *Clin Ophthalmol* 2013 ; 7 : 389-94.
- [12] Parlitsis GJ, Aaker GD, Wessel MM, et al. Ultra-widefield angiography improves the detection and classification of retinal vascular occlusions. *Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO)* 2010 : abstract#287.
- [13] Spaide RF. Peripheral areas of nonperfusion in treated central retinal vein occlusion as imaged by wide-field fluorescein angiography. *Retina* 2011 ; 31 : 829-37.
- [14] Magargal LE, Donoso LA, Sanborn GE. Retinal ischemia and risk of neovascularization following central retinal vein obstruction. *Ophthalmology* 1982 ; 89 : 1241-5.
- [15] Singer M, Tan CS, Bell D, Sadda SR. Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion. *Retina* 2014 ; 34 : 1736-42.
- [16] Tsui I, Franco-Cardenas V, Hubschman JP, et al. Ultra wide field fluorescein angiography can detect macular pathology in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2012 ; 43 : 257-62.
- [17] Sagong M, van Hemert J, Olmos de Koo LC, et al. Assessment of accuracy and precision of quantification of ultra-widefield images. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 864-6.
- [18] Patel M, Kiss S. Ultra-wide-field fluorescein angiography in retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2014 ; 25 : 213-20.

TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

S. NGHIEM-BUFFET

L'essentiel

- L'OCT est devenu un examen incontournable dans le diagnostic, la description, la quantification et le suivi de l'OM des OVR.
- S'il n'apporte généralement pas d'aide au diagnostic de l'occlusion veineuse proprement dit, certains signes comme l'épaississement électif de la couche de Henlé sont pathognomoniques d'un stade très précoce d'OVR.
- Certains signes peuvent orienter vers une atteinte artérielle associée qui peut influencer le pronostic : hyperreflectivité de la couche nucléaire interne ou encore de la limitante moyenne.
- Sur le long terme, l'OCT aide à détecter des lésions qui peuvent influencer le pronostic visuel : altération de la zone ellipsoïde, remaniement de l'épithélium pigmentaire, atrophie rétinienne, développement d'une membrane épimaculaire, etc.

La tomographie en cohérence optique (OCT) est devenue un examen incontournable dans le diagnostic et le suivi des occlusions veineuses rétinienne (OVR). Cette technique d'examen non invasive permet d'apprécier les différentes microstructures tissulaires de la rétine et de mesurer l'épaisseur rétinienne [1]. Les OVR sont marquées par un ralentissement circulatoire bien visible à l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT va apprécier les retentissements de ce trouble hémodynamique sur la rétine centrale en visualisant l'exsudation et l'œdème rétinien mais aussi les conséquences de la non-perfusion et de l'ischémie rétinienne.

Le *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT) s'est largement développé ces dernières années apportant une amélioration de la résolution des images et de leur qualité. Les mesures de l'épaisseur rétinienne deviennent plus précises et reproductibles permettant une meilleure quantification pour un suivi évolutif plus fiable, particulièrement utile dans l'évaluation des traitements des OVR.

Description de l'œdème maculaire en OCT dans les occlusions veineuses rétinienne

L'œdème maculaire (OM) correspond à une accumulation de fluide dans la rétine centrale entraînant un épaississement rétinien (fig. 9-42). Cette accumulation de fluide peut être intracellulaire ou extracellulaire et est souvent associée à une accumulation de fluide sous la rétine entraînant un décollement séreux rétinien (DSR) [2].

Dans les formes débutantes, on observe initialement un épaississement de la rétine externe au niveau de la couche nucléaire externe et qui précède la formation des logettes cystoïdes (fig. 9-43). Cette atteinte initiale des couches externes de la rétine semble être caractéristique du stade aigu des OVR [3]. Cette localisation s'expliquerait par le retentissement initial de l'hyperpres-

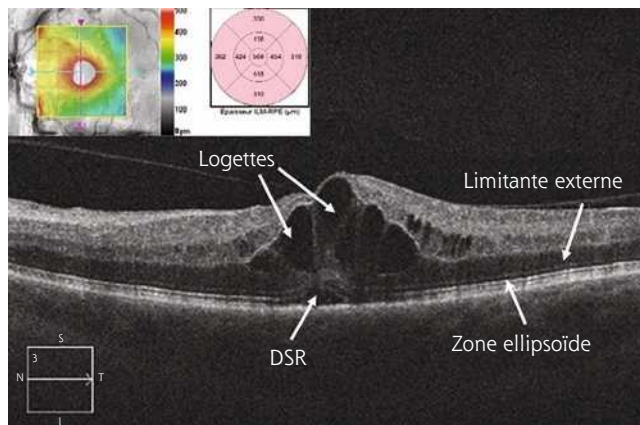


Fig. 9-42 Œdème maculaire cystoïde en SD-OCT.

Œdème maculaire cystoïde dans une occlusion de la veine centrale de la rétine récente. Coupe horizontale montrant les grosses logettes centrales et les micrologettes paracentrales. Le décollement séreux est de petite taille. La limitante externe et la zone ellipsoïde semblent intégrées.

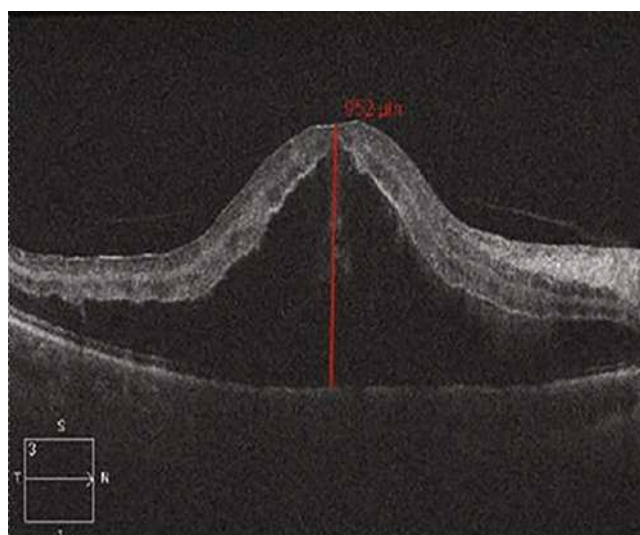


Fig. 9-43 Œdème maculaire dans une forme précoce et sévère d'occlusion de la veine centrale de la rétine.

sion veineuse sur le réseau vasculaire profond, au niveau des veinules post-capillaires situées dans la plexiforme externe. L'œdème va ensuite rapidement s'étendre à toute l'épaisseur de la rétine gagnant les couches internes de la rétine (fig. 9-44 et 9-45). Très rapidement, des logettes cystoïdes de petite taille apparaissent (micrologettes des formes précoces).

Au niveau anatomopathologique, l'œdème des OVR se constitue dans la couche des fibres de Henlé qui correspond à la couche plexiforme externe et en OCT à une partie de la couche nucléaire externe [4]. Le caractère distensif de la couche des fibres de Henlé qui sont particulièrement longues dans la zone centromaculaire explique probablement la localisation préférentielle du fluide dans cette partie de la rétine centrale.

L'œdème maculaire cystoïde (OMC) est ainsi caractérisé par un épaissement rétinien dans lequel s'accumulent des espaces arrondis optiquement vides (logettes ou pseudo-kystes), à contenu liqudien, hyporéfléctifs en OCT. Les logettes cystoïdes prédominent dans la région fovéale où elles peuvent être d'emblée de grosse taille, séparées par les piliers des cellules de Müller [5]. Adjacentes à la fovéa, et au fur et à mesure de l'évolution de l'OVR, de plus petites logettes sont souvent vues dans les couches nucléaire interne et plexi-

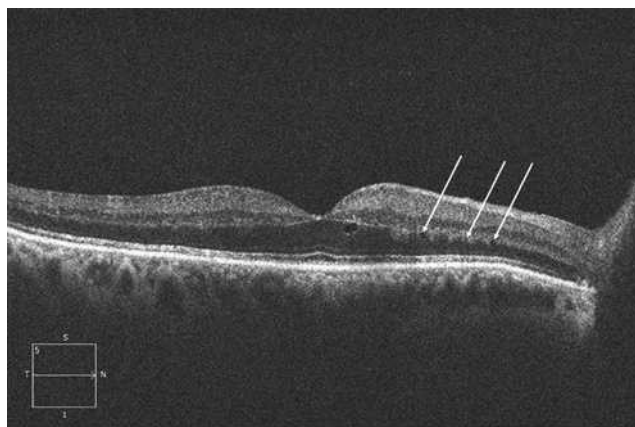


Fig. 9-44 Forme débutante d'œdème maculaire dans une occlusion de la veine centrale de la rétine récente avec micrologettes au niveau de la couche plexiforme externe (flèches).

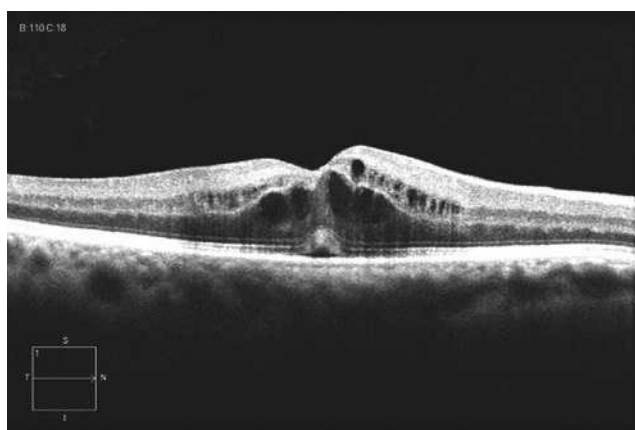


Fig. 9-45 Patient de la figure 9-44 après 3 semaines d'évolution : extension progressive des logettes à l'ensemble de la rétine et apparition d'un microd décollement séreux rétinien.

forme externe. Dans la région extrafovéolaire, de petites logettes cystoïdes peuvent être présentes dans toutes les autres couches de la rétine, comme la couche des fibres nerveuses, la couche des cellules ganglionnaires, la couche plexiforme interne et la couche nucléaire externe [5]. Avec le temps, les grosses logettes cystoïdes centrales peuvent fusionner par effondrement des piliers des cellules de Müller. L'OCT en face permet de réaliser des coupes coronales qui montrent l'extension en surface des logettes de l'OMC (fig. 9-46).

■ DÉCOLLEMENT SÉREUX RÉTINIEN (DSR)

Le DSR est très souvent associé à l'OM des OVR. Il correspond à une accumulation de fluide sous la rétine. Sur l'OCT, le DSR apparaît comme un espace hyporéfléctif rétrofovéolaire, situé entre la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmenté (voir fig. 9-42). Il est souvent présent dans les formes initiales des OVR et est alors localisé, de petite taille et souvent triangulaire (voir fig. 9-45). Dans les formes plus sévères, l'OMC peut être plus marqué et le DSR devient plus volumineux et s'étend à l'ensemble de la région fovéolaire (fig. 9-47).

■ COUCHES EXTERNES

L'amélioration de la définition du SD-OCT permet de mieux visualiser les couches profondes de la rétine neurosensorielle et d'analyser la qualité des photorécepteurs même en présence d'un

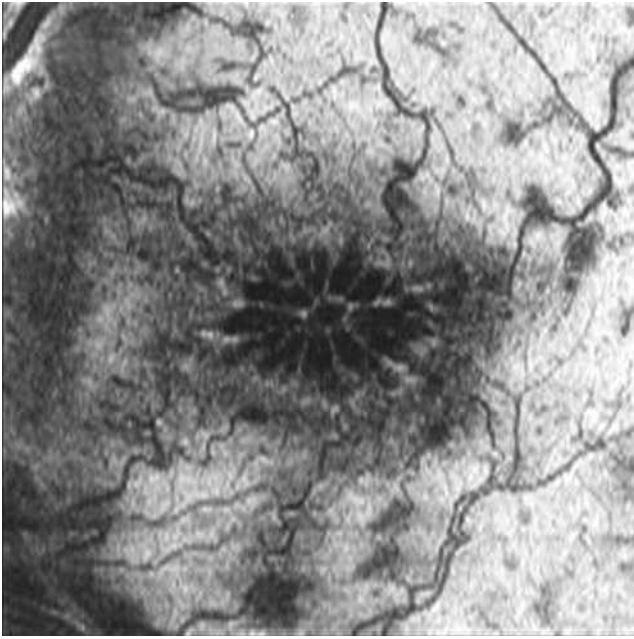


Fig. 9-46 Œdème maculaire cystoïde en OCT « en face ».

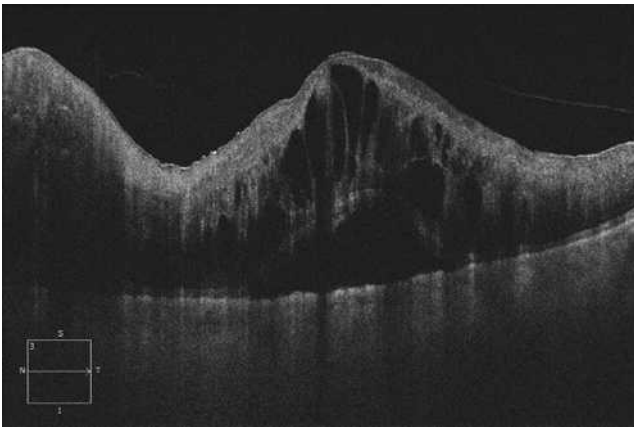


Fig. 9-47 Occlusion de la veine centrale de la rétine avec œdème maculaire important et décollement sévère rétinien étendu.

OM s'il n'est pas trop important. L'analyse de la membrane limitante externe et de la ligne de jonction des segments externes et internes des photorécepteurs (IS/OS ou zone ellipsoïde) apporte un facteur pronostique à l'OM de l'OVR (voir fig. 9-42). Ainsi, l'intégrité de ces lignes en SD-OCT est un élément de bon pronostic des OVR. En revanche, le pronostic est plus sombre lorsque sont observées des interruptions de ces lignes dans leur partie rétrofovéolaire au SD-OCT [6–9]. Lorsque l'œdème est important, il peut être difficile d'apprécier l'intégrité de ces structures même en SD-OCT. Dans ces conditions, c'est l'assèchement de la rétine (le plus souvent par l'effet des traitements), qui va permettre de les visualiser (fig. 9-48).

■ COUCHES INTERNES

POINTS HYPERRÉFLECTIFS

De petits points hyperréfléctifs sont souvent visibles grâce aux SD-OCT. Ils peuvent être présents dès la phase aiguë de l'OVR. Ils sont très fins, adjacents aux espaces cystoïdes et à l'accumulation du

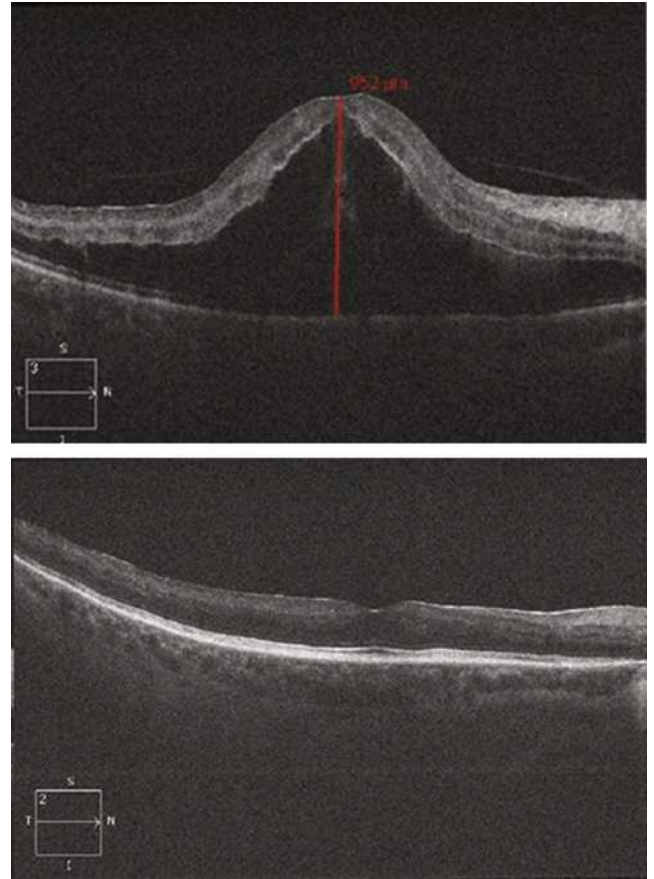


Fig. 9-48 Occlusion de la veine centrale de la rétine avec important œdème maculaire.

Coupe OCT. a. Avant traitement, la limitante externe et la zone ellipsoïde ne sont pas visibles sur l'OCT en raison de l'épaississement rétinien mesuré à 952 µm. b. Après traitement, l'assèchement de la rétine permet d'apprécier la conservation de la limitante externe et de la zone ellipsoïde.

fluide, mais peuvent être aussi disséminés dans toutes les couches de la rétine atteignant aussi les couches internes.

Ces petits points hyperréfléctifs correspondraient à des cellules inflammatoires, cellules microgliales et macrophages, activées par l'inflammation liée à la rupture de la barrière hémato-rétinienne [10]. Ils disparaissent après traitement de l'œdème maculaire. Leur réapparition précoce traduit le début de la récurrence (fig. 9-49).

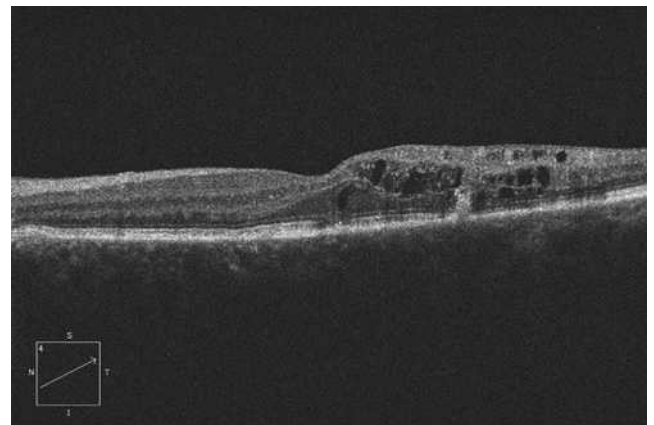


Fig. 9-49 Apparition de petits points hyperréfléctifs associés à quelques micrologettes traduisant le début de la récurrence de l'œdème maculaire dans une occlusion de la branche de veine rétinienne.

NODULES COTONNEUX

Les nodules cotonneux sont fréquents dans les OVR. En SD-OCT, ils apparaissent comme des zones très hyperréfléctives au niveau de la rétine interne qui est épaissie (fig. 9-50). Dans les formes très ischémiques d'OVCR, les nodules cotonneux sont très nombreux et regroupés autour de la papille.

HÉMORRAGIES RÉTINIENNES ET EXUDATS LIPIDIQUES

Les hémorragies rétiniennes sont visibles en SD-OCT comme des zones hyperréfléctives (fig. 9-50). Elles peuvent être difficiles à voir lorsqu'elles sont très superficielles comme les hémorragies en flammèches. Lorsqu'il existe un important infarctissement hémorragique, l'épaississement de la rétine s'accompagne d'une hyperréflexivité interne correspondant à la part superficielle de l'hémorragie, rapidement relayée par une hyporéflexivité par interruption du signal.

Des exsudats lipidiques sont visibles comme de petites zones hyperréfléctives à contours nets prédominant dans les couches externes de la rétine (fig. 9-51). Ils apparaissent lorsque l'œdème devient chronique ou lorsqu'il se résorbe.

■ INTERFACE VITRÉORÉTINIENNE

L'interface vitréorétinienne doit toujours être analysée à la recherche de tractions vitréorétiniennes ou d'une membrane épimaculaire fréquemment observée au cours de l'évolution des OVR.

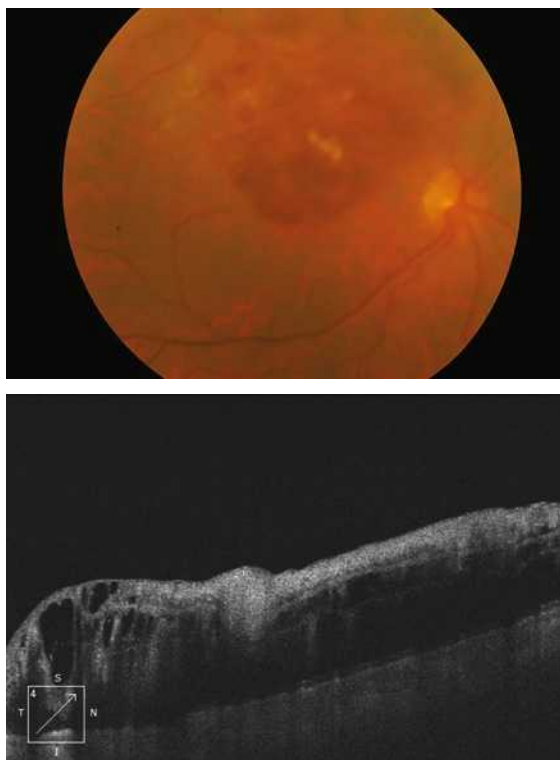


Fig. 9-50 Nodules cotonneux et hémorragies rétiniennes.

a. Occlusion de branche veineuse rétinienne avec présence d'un gros nodule cotonneux sus-maculaire au sein d'hémorragies rétiniennes. b. Coupe SD-OCT passant par le nodule cotonneux correspondant à la zone très hyperréfléctive centrale arrondie au niveau de la rétine interne épaissie. Les hémorragies rétiniennes sont visibles de part et d'autre du nodule cotonneux comme des zones hyperréfléctives au niveau des couches internes de la rétine.

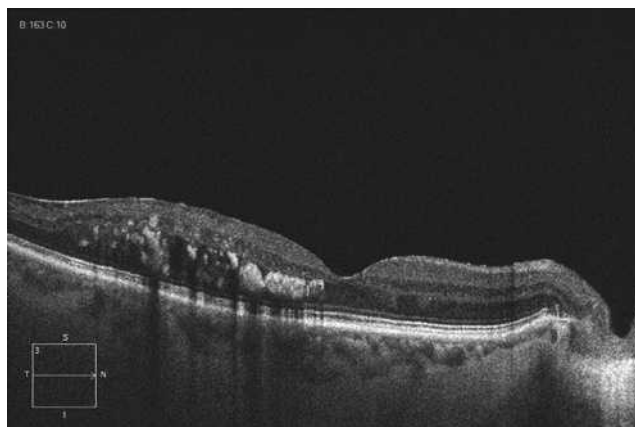


Fig. 9-51 Exsudats lipidiques dans une OBVR en SD-OCT.

Les exsudats sont visibles comme de petites zones hyperréfléctives dans les couches externes de la rétine situées ici en temporal de la fovéa.

■ Formes cliniques

■ FORMES AVEC « BLANC PÉRIVEINULAIRE »

Dans certaines formes d'occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR), il existe un ralentissement circulatoire artériel majeur responsable d'une ischémie de la rétine interne. Cette ischémie est le plus souvent transitoire et fonctionnelle, car le lit capillaire reste perfusé. Elle se traduit par un aspect blanchâtre de la rétine au pôle postérieur selon une topographie suivant l'arbre veineux donnant un aspect de « blanc périveinulaire ». Les signes d'OVCR sont peu marqués : peu d'hémorragies, discrètes dilatations des veines rétiniennes. L'angiographie à la fluorescéine montre le retard du remplissage artériel. En SD-OCT, la rétine peut être épaissie. On observe une hyperréflexivité des couches de la rétine interne correspondant à l'œdème ischémique de celle-ci (fig. 9-52) [11]. L'hyperréflexivité de la nucléaire interne semble être un signe spécifique d'ischémie du plexus rétinien capillaire intermédiaire et profond. La rétine moyenne, qui regroupe la couche nucléaire interne et la plexiforme externe, semble être une zone de « partage des eaux » qui la rend plus vulnérable à l'ischémie du plexus capillaire profond. Cette maculopathie moyenne aiguë paracentrale récemment nommée *paracentral acute middle maculopathy* (PAMM) a été décrite dans d'autres atteintes rétiniennes vasculaires (occlusion artérielle rétinienne ou ciliorétinienne, rétinopathie diabétique, drépanocytose, syndrome de Purtscher, etc.) [12, 13]. Dans les OVR, l'hyperréflexivité de la nucléaire interne correspond donc à une atteinte artérielle associée. L'évolution spontanée de ces formes d'OVCR est le plus souvent favorable avec un faible risque d'évolution vers un OM ou vers une forme non perfusée, même si de petits territoires de non-perfusion peuvent persister. Une atrophie maculaire peut être séquellaire de l'ischémie rétinienne prolongée et peut alors être responsable d'une baisse visuelle importante.

■ FORMES ASSOCIÉES À UNE OCCLUSION DE L'ARTÈRE CILIORÉTINIENNE

Certaines OVCR peuvent s'accompagner d'une occlusion de l'artère ciliorétinienne. Cette occlusion survient dans le contexte d'une baisse généralisée du débit sanguin rétinien secondaire à

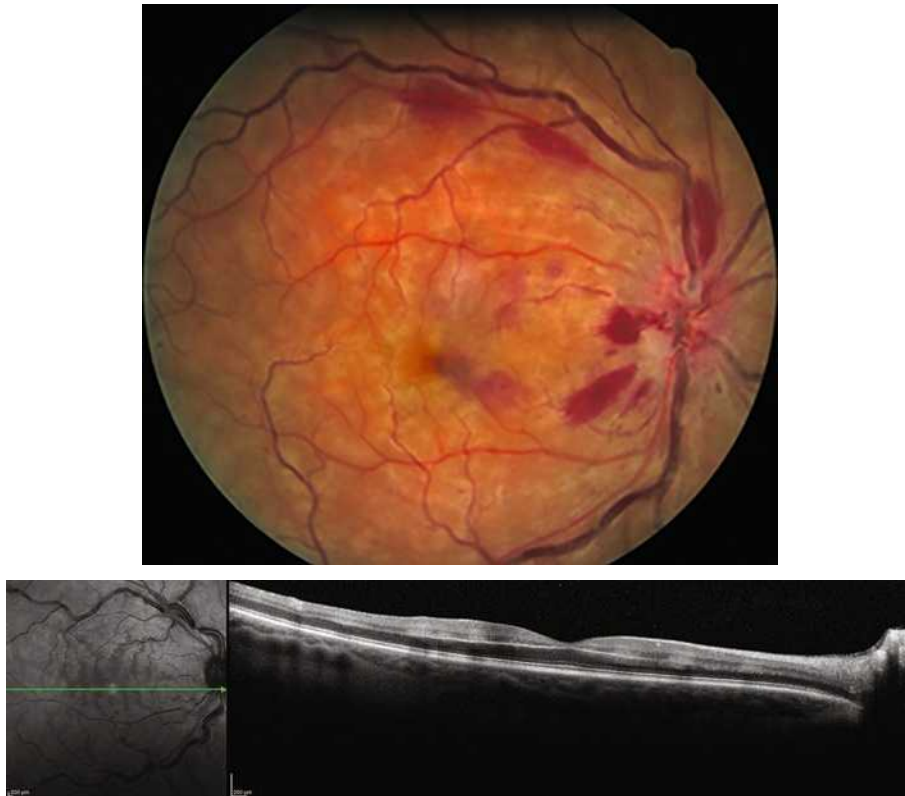


Fig. 9-52 Occlusion de la veine centrale avec blanc périveinulaire.

a. Cliché couleur : aspect blanchâtre de la rétine au pôle postérieur avec quelques hémorragies rétiniennes, dilatation modérée des veines rétiniennes et œdème papillaire. b. Sur la coupe en SD-OCT, on observe des zones d'hyperréflexivité au niveau de la couche nucléaire interne traduisant l'ischémie rétinienne, caractéristiques de la maculopathie moyenne paracentrale aiguë (PAMM).
Source : clichés dus à l'obligeance du Pr Michel Paques.

a |
b |

l'occlusion veineuse. En SD-OCT, coexistent un œdème diffus de la rétine et un œdème ischémique de la rétine localisée au territoire de l'artère ciliorétinienne occluse (fig. 9-53), avec en particulier l'opacification de la couche nucléaire interne (PAMM).

■ CORRÉLATION SD-OCT ET ISCHÉMIE RÉTINIENNE : VALEUR DE L'ÉPAISSEUR MACULAIRE CENTRALE ET DE L'OPACIFICATION DE LA LIMITANTE MOYENNE

Dans les formes d'OVCR les plus sévères marquées par une non-perfusion majeure, l'œdème maculaire est en général très important, ce qui corrobore le caractère VEGF-dépendant de l'œdème (fig. 9-54a et b). L'épaisseur fovéolaire (épaisseur rétinienne centrale sans le DSR) apparaît ainsi comme un élément pronostic. Sur une série de 53 yeux atteints d'OVCR, l'épaisseur fovéolaire mesurée supérieure à 700 µm était accompagnée d'une ischémie rétinienne périphérique dans 69 % des cas et l'acuité visuelle finale était inférieure ou égale à 20/200 chez 75 % de ces patients [3].

Ko et al. ont également démontré une corrélation entre l'opacification d'une ligne située dans la plexiforme externe qu'ils désignent comme la limitante moyenne (fig. 9-54c) et une acuité visuelle basse dans une série de 50 OVCR ; ces cas correspondaient souvent à des formes ischémiques. L'opacification transitoire de cette ligne, généralement observée au cours du premier mois, serait le témoin d'une ischémie maculaire aiguë [14].

■ FORMES ANCIENNES D'OVCR : ALTÉRATIONS PIGMENTAIRES ET ATTEINTES DES PHOTORÉCEPTEURS

Dans les premiers temps, l'OM des OVCR peut être réversible et s'accompagner d'une récupération visuelle *ad integrum*. Lorsqu'il devient chronique, il va entraîner des dommages structurels irréversibles aboutissant à la désorganisation de l'architecture de la rétine et à la destruction des photorécepteurs. On observe ainsi une dégénérescence kystique de la macula (fig. 9-55a et b). Dans les formes les plus tardives, on peut observer une pigmentation rétrofovéolaire correspondant à une prolifération pigmentaire sous-maculaire. L'évolution peut se faire vers une atrophie de la rétine maculaire avec diminution de l'épaisseur rétinienne. Parfois, la rétine reste épaissie avec présence de pseudo-logettes hyporéflexives correspondant à des lacunes dégénératives par perte et mort cellulaires (fig. 9-55c).

■ OCCLUSIONS DE BRANCHE VEINEUSE RÉTINIENNE (OBVR)

La description de l'OM des OBVR est très proche de celle des OVCR. C'est la topographie de l'œdème qui diffère en fonction du territoire de la veine rétinienne occluse.

L'œdème rétinien est localisé dans le territoire concerné par l'occlusion veineuse et peut parfois dépasser cette zone (fig. 9-56). À la phase chronique, de gros micro-anévrysmes peuvent se développer sur les bordures de non-perfusion capillaire ou sur les anas-

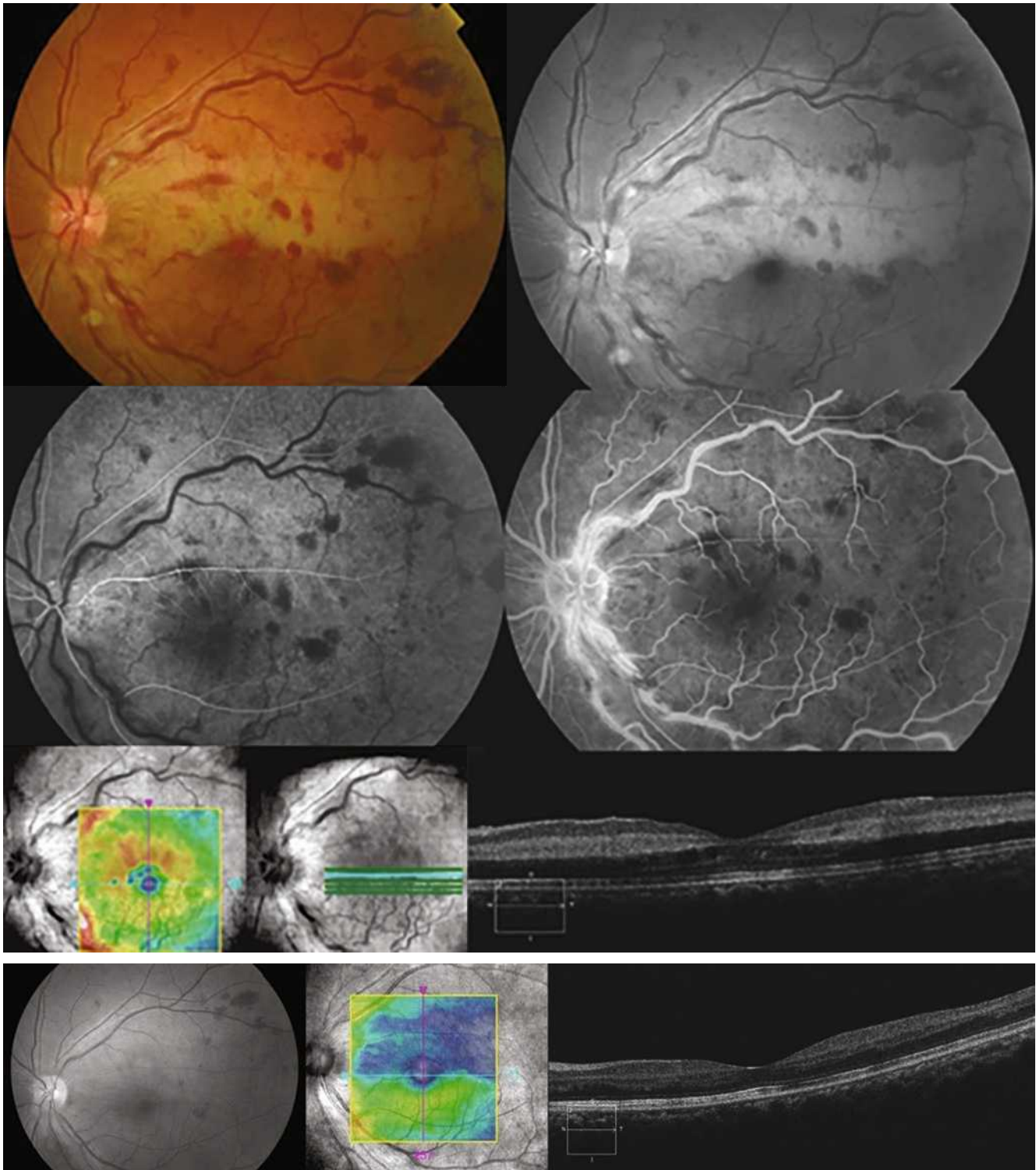


Fig. 9-53 Occlusion de la veine centrale de la rétine avec occlusion d'une artère ciliorétinienne.

a. Clichés couleur et vert avec dilatation des veines rétiniennes, rares hémorragies rétiniennes et territoire d'ischémie rétinienne correspondant à l'occlusion réactionnelle d'une artère ciliorétinienne. b. Angiographie à la fluorescéine avec clichés précoces et tardifs. c. SD-OCT coupe et cartographie montrant l'œdème rétinien ischémique dans le territoire de l'artère ciliorétinienne occluse. Les coupes de SD-OCT montrent également une hyperréflexivité de la couche nucléaire interne témoignant de l'ischémie de la rétine moyenne (PAMM). d. Trois mois plus tard, normalisation du fond d'œil avec évolution vers l'atrophie de la rétine dans le territoire de la ciliorétinienne.

a
b
c
d

tomoses veinoveineuses dans le territoire de la branche veineuse occluse. Ces gros micro-anévrismes sont responsables d'une exsudation chronique qui se traduit souvent par des couronnes d'exsudats circlinés. En SD-OCT, les micro-anévrismes peuvent parfois être visibles sous la forme de petites lésions arrondies hyperréflexives

à contenu hyporéflexif au sein de l'œdème rétinien (fig. 9-57). L'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine permet de mieux localiser ces ectasies vasculaires pour pouvoir guider le traitement par photocoagulation directe au laser thermique (fig. 9-58).

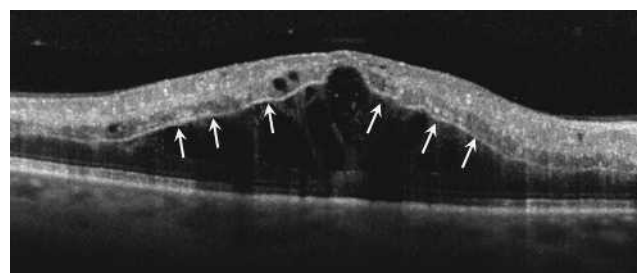
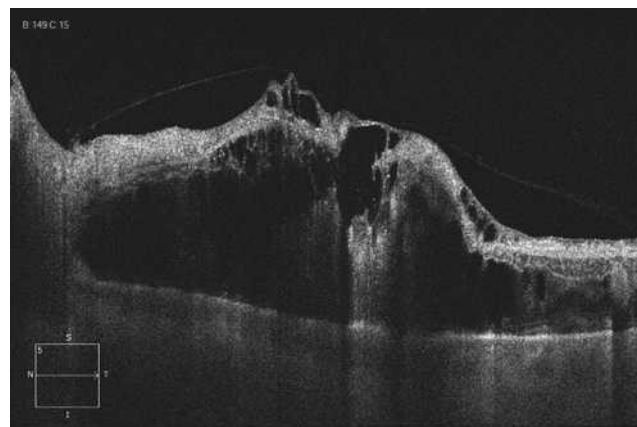
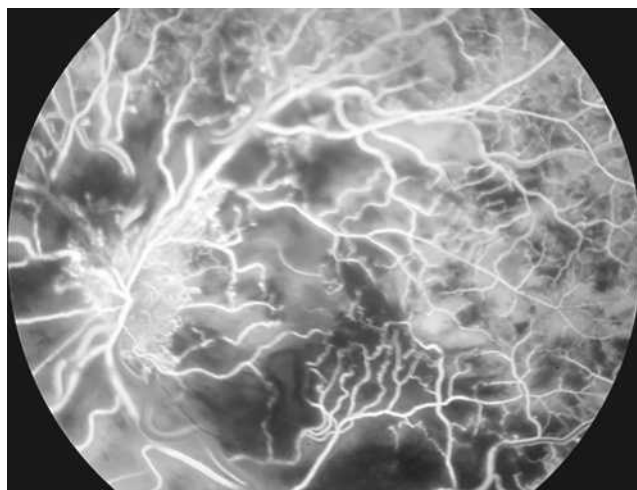


Fig. 9-54 Occlusion de la veine centrale de la rétine mal perfusée (ischémique). a | b | c

a. Angiographie à la fluorescéine montrant la non-perfusion presque totale du lit capillaire. b. Œdème maculaire majeur en SD-OCT du même patient. c. Chez un autre patient, hyperréflexivité de la limite moyenne (flèches), signe transitoire témoignant d'une souffrance ischémique maculaire aiguë selon Ko [12]. (Remerciements au Dr Agnès Glacet-Bernard.)

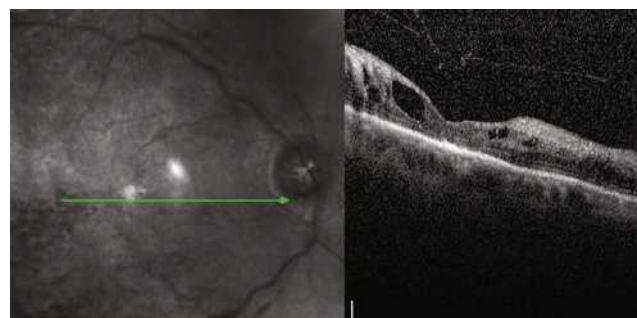
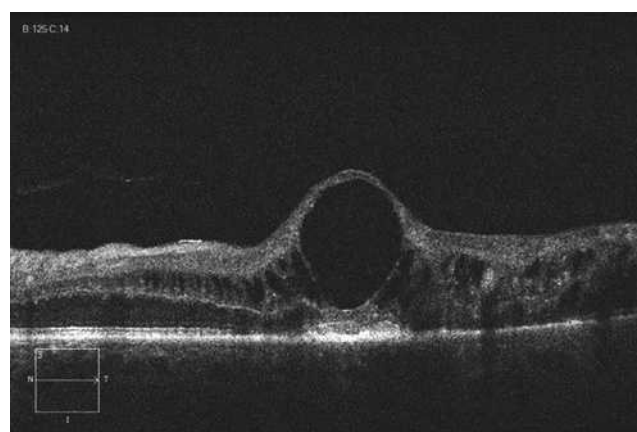
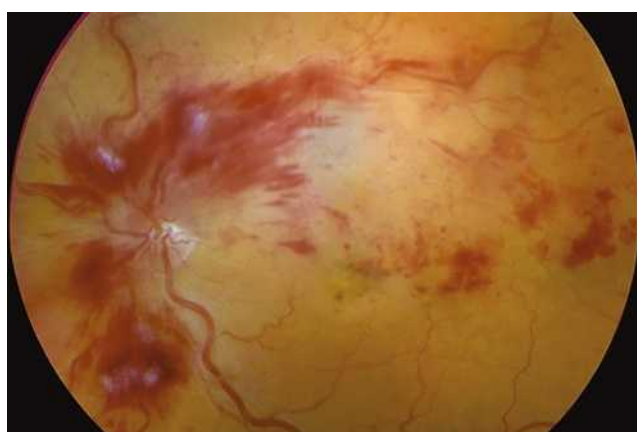


Fig. 9-55 Formes anciennes d'occlusion de la veine centrale de la rétine. a | b | c

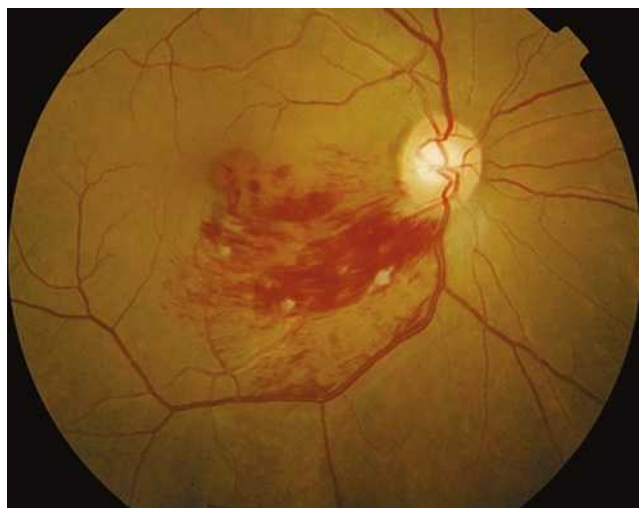
a. Cliché couleur montrant une pigmentation fovéolaire. b. SD-OCT montrant la dégénérescence kystique de la rétine avec un dépôt pigmenté hyperréflexif rétrofovéolaire. c. SD-OCT montrant un œdème maculaire chronique avec lacunes dégénératives par perte et mort cellulaires dans une occlusion de veine centrale de la rétine ancienne.

Quantification de l'œdème maculaire par l'OCT et suivi évolutif

Les mesures automatiques de l'épaisseur rétinienne sont plus précises avec l'utilisation des SD-OCT. Elles permettent d'avoir une

évaluation quantitative de l'épaisseur maculaire particulièrement utile pour le suivi et l'évolution sous traitement des OVR. L'OM est parfois trop important pour que les repérages automatiques puissent s'appliquer correctement. Les valeurs ne sont alors pas fiables et il faut réaliser des mesures manuelles à l'aide de clippers ou en déplaçant les lignes de repères.

Le suivi évolutif des OM par SD-OCT est particulièrement utile depuis l'utilisation des traitements injectables anti-VEGF et corticoïdes (fig. 9-59). Après la première injection intravitréenne, le SD-OCT va apprécier la réponse au traitement utilisé et une fois l'œdème asséché, il pourra évaluer l'intégrité de la ligne des



a | b
| c

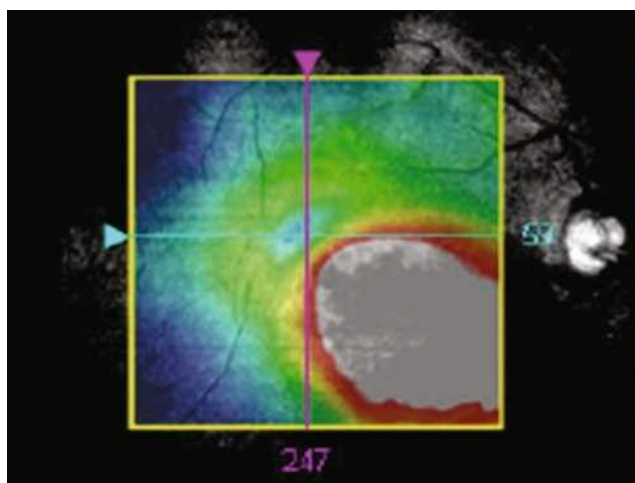


Fig. 9-56 Occlusion de branche veineuse rétinienne.

a. Cliché couleur montrant les hémorragies en flammèches, quelques nodules cotonneux dans le territoire de la branche veineuse rétinienne occluse. b. Coupe en SD-OCT montrant l'épaississement cystoïde de la rétine nasale avec un décollement séreux rétinien. c. Cartographie SD-OCT montrant la topographie de l'œdème maculaire.

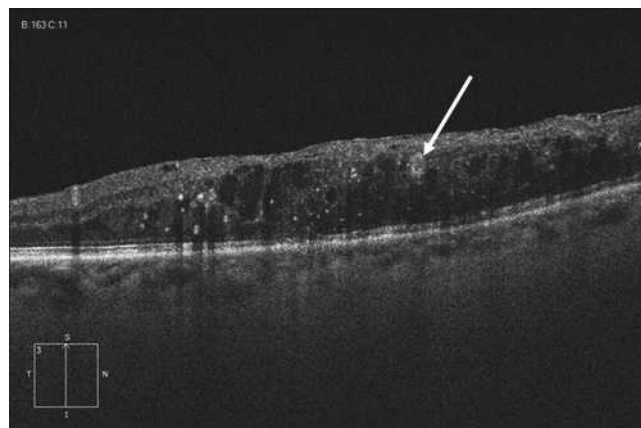


Fig. 9-57 Micro-anévrisme (flèche) en SD-OCT dans une occlusion de branche veineuse chronique.

photorécepteurs et de la limitante externe (voir fig. 9-48) [5]. Par la suite, le SD-OCT détectera les récurrences de l'OM par la réaugmentation de l'épaisseur rétinienne, la réapparition des petits points hyperréfectifs, des logettes cystoïdes et du DSR et pourra ainsi aider à la décision de retraitement [15].

Conclusion

Le développement de l'OCT puis du SD-OCT toujours plus performant, plus rapide et plus fiable, a permis d'améliorer consi-

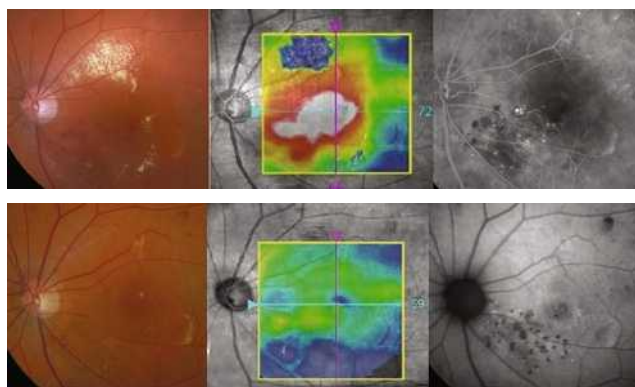


Fig. 9-58 Micro-anévrismes compliquant des circulations de suppléance dans une occlusion de branche veineuse rétinienne chronique.

a. Exsudation chronique lipidique à partir de micro-anévrismes compliquant une occlusion de branche veineuse rétinienne ancienne (cliché couleur, cartographie SD-OCT, angiographie à la fluorescéine). b. Après traitement par laser des micro-anévrismes, disparition de l'œdème maculaire (cliché couleur, cartographie SD-OCT, cliché en autofluorescence).

dérablement l'examen de la rétine maculaire. L'OCT est devenu un examen incontournable dans le diagnostic, la description, la quantification de l'OM des OVR. L'amélioration des mesures de l'épaisseur maculaire centrale a rendu cet examen indispensable pour l'évaluation des traitements et le suivi évolutif.

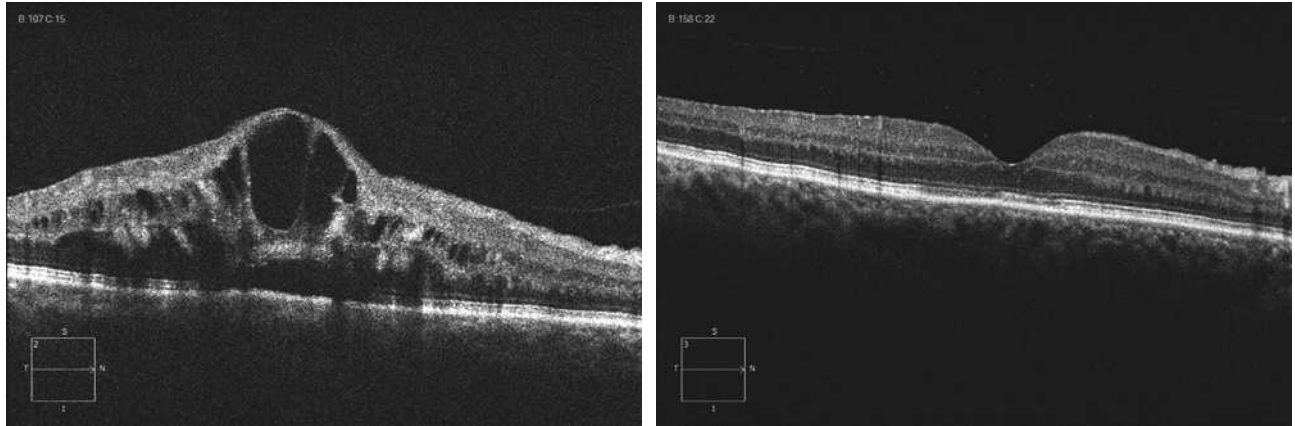


Fig. 9-59 Suivi évolutif de l'œdème maculaire d'une occlusion de la veine centrale de la rétine.
a. Avant traitement. b. Après traitement par injection intravitréenne d'anti-VEGF.

a | b

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Glacet-Bernard A, Coscas G, Pournaras CJ. Occlusions veineuses rétiniennees. Bull Soc Ophthalmol Fr, Rapport annuel. Éditions L-Groupe Ciel ; 2011, 324 p.
- [2] Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular edema : definition and basic concepts. Dev Ophthalmol 2010 ; 47 : 1-9.
- [3] Martinet V, Guigui B, Glacet-Bernard A, et al. Macular edema in central retinal vein occlusion : correlation between optical coherence tomography, angiography and visual acuity. Int Ophthalmol 2012 ; 32 : 369-77.
- [4] Lujan BJ, Roorda A, Knighton RW, Carroll J. Revealing Henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011 ; 52 : 1486-92.
- [5] Yamaike N, Tsujikawa A, Ota M, et al. Three-dimensional imaging of cystoid macular edema in retinal vein occlusion. Ophthalmology 2008 ; 115 : 355-62.
- [6] Ota M, Tsujikawa A, Kita M, et al. Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. Retina 2008 ; 28 : 1502-8.
- [7] Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Foveal photoreceptor layer in eyes with persistent cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 2008 ; 145 : 273-80.
- [8] Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion. Acta Ophthalmol 2011 ; 89 : 35-40.
- [9] Wolf-Schnurrbusch UE, Ghanem R, Rothenbuehler SP, et al. Predictors of short-term visual outcome after anti-VEGF therapy of macular edema due to central retinal vein occlusion. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011 ; 52 : 3334-7.
- [10] Coscas G, Coscas F, Zucchiatti I, et al. SD-OCT pattern of retinal venous occlusion with cystoid macular edema treated with Ozurdex®. Eur J Ophthalmol 2011 ; 21 : 631-6.
- [11] Sarda V, Nakashima K, Wolff B, et al. Topography of patchy retinal whitening during acute perfused retinal vein occlusion by optical coherence tomography and adaptive optics fundus imaging. Eur J Ophthalmol 2011 ; 21 : 653-6.
- [12] Sarraf D, Rahimy E, Fawzi AA, et al. Paracentral acute middle maculopathy, a new variant of acute macular neuroretinopathy associated with retinal capillary ischemia. JAMA Ophthalmol 2013 ; 131 : 1275-87.
- [13] Chen X, Rahimy E, Sergott RC, et al. Spectrum of retinal vascular diseases associated with paracentral acute middle maculopathy. Am J Ophthalmol 2015 ; 160 : 26-34.
- [14] Ko J, Kwon OW, Byeon SH. Optical coherence tomography predicts visual outcome in acute central retinal vein occlusion. Retina 2014 ; 34 : 1132-41.
- [15] Gerding H, Monés J, Tadayoni R, et al. Ranibizumab in retinal vein occlusion : treatment recommendations by an expert panel. Br J Ophthalmol 2015 ; 99 : 297-304.

ANGIO-OCT

A. GLACET-BERNARD, F. COSCAS, A. MIÈRE, A. SELLAM

L'essentiel

- ▶ L'angio-OCT est une avancée très récente et très prometteuse qui permet de visualiser avec une grande précision les vaisseaux sanguins, sans injection de colorant. Dans les OVR, il existe une atteinte du lit capillaire rétinien superficiel et une atteinte plus marquée du lit capillaire profond, où les zones de non-perfusion sont plus nombreuses, de même que les logettes cystoïdes d'œdème maculaire.
- ▶ L'angio-OCT n'analysant qu'une plage limitée dans les 10 degrés centraux, cet examen ne détrône pas l'angiographie à la fluorescéine qui est actuellement la seule à visualiser la perfusion de la rétine périphérique, indispensable dans la prise en charge des OVR.

Concept initial de l'OCT-angiographie (angio-OCT)

L'angio-OCT est une avancée très récente et très prometteuse dans les moyens d'exploration des pathologies vasculaires du

segment postérieur de l'œil (rétine, papille, choroïde) qui permet, sans injection de colorant, de visualiser avec une grande précision les vaisseaux sanguins (voir chapitre 5) [1].

Les images d'angio-OCT (voir fig. 9-60 et 9-61) fournissent des informations sur le flux détecté sur les sections en C-scan (OCT « en face »). Une segmentation automatique ou manuelle permet de visualiser le C-scan et l'angio-OCT correspondants à différentes profondeurs (tous les 30 µm ou par rapport à un plan de référence, la limitante interne ou membrane de Bruch). La précision

de cette segmentation des couches tissulaires est cruciale pour obtenir des images OCT-A fiables.

L'angio-OCT permet donc l'analyse séparée du lit capillaire profond et du lit capillaire superficiel, alors que l'angiographie à la fluorescéine ne visualise pas de façon différentielle les deux lits capillaires car les couches rétinienne sont superposées. Cependant, l'analyse est concentrée sur une zone très limitée (3×3 mm ou 6×6 mm).

Apport de l'angio-OCT dans les occlusions veineuses rétinienne

Peu de publications à ce jour rapportent les résultats de l'analyse en angio-OCT au cours des OVR. Kuehlewein et al. rapportent le cas d'un patient atteint d'OBV examiné à l'aide du swept-source OCT

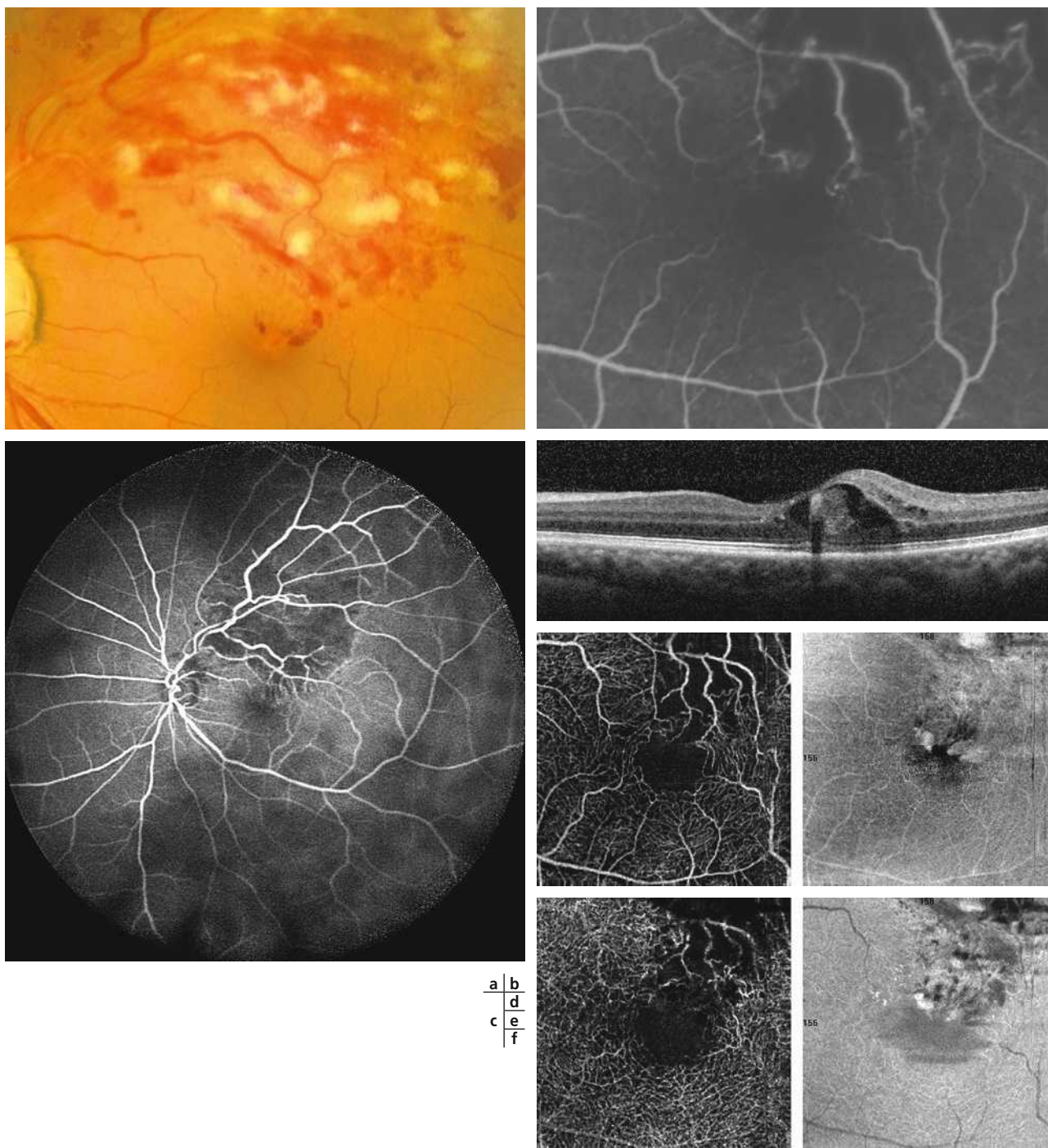


Fig. 9-60 OBV temporelle supérieure ischémique chez une femme de 58 ans (acuité visuelle de 20/25).

Le cliché couleur (a) montre la présence d'hémorragies profondes et de nodules cotonneux dans le territoire de l'occlusion. Le temps précoce de l'AF (b) montre une interruption de l'arcade anastomotique périfovéale temporelle supérieure. Un cliché en ultra-grand champ (c) montre l'étendue de la zone de non-perfusion en temporal supérieur. Le SD-OCT (B-scan) retrouve un OM modéré (d). L'angio-OCT au niveau du lit capillaire superficiel (e) retrouve une rupture de la maille périfovéale en continuité avec la zone non perfusée temporelle supérieure. Au niveau du lit capillaire profond, les ruptures de la maille capillaire sont plus nombreuses et on distingue également de petites logettes cystoïdes noires (f).

microangiography [2]. Les vaisseaux rétiens, y compris les capillaires, étaient visualisés dans leurs différentes couches et en 3D.

Une seconde étude, rapportée au congrès de la Société française d'ophtalmologie en 2015 et sous presse [3], a analysé l'aspect en angio-OCT d'un groupe de 54 patients consécutifs présentant une OVR (29 OVCR et 25 OBV). L'aspect du lit capillaire rétinien superficiel (LCS) et du lit capillaire profond (LCP) a été comparé aux signes connus de l'angiographie à la fluorescéine (AF) et du SD-OCT (fig. 9-60 et 9-61).

La visibilité de l'arcade anastomotique périfovéale était retrouvée dans 100 % des cas en angio-OCT et seulement dans 80,7 % en AF ($p = 0,001$).

Les ruptures de l'arcade anastomotique périfovéale étaient présentes dans 90,9 % des cas en angio-OCT dans le lit capillaire superficiel versus 70,5 % en AF ($p = 0,002$). En effet, la visualisation des capillaires périfovéolaires a été parfois rendue difficile en AF dans certaines circonstances : absence de temps précoce, diffusion

abondante et précoce de colorant, trouble des milieux (cataracte), volumineux œdème nécessitant un changement de mise au point.

D'une manière générale, l'atteinte du lit capillaire profond était plus marquée que l'atteinte du lit capillaire superficiel, avec des logettes cystoïdes plus nombreuses et volumineuses, et des zones de non-perfusion également plus nombreuses.

L'angio-OCT a été le moyen le plus performant pour détecter un œdème maculaire comparé au SD-OCT et à l'AF. En effet, des logettes cystoïdes étaient observées en angio-OCT dans 80 % des cas dans les deux lits capillaires superficiel et profond, dans 66,7 % des cas en AF et dans 75,5 % des cas en SD-OCT.

Une corrélation a été retrouvée entre la rupture de l'arcade périfovéale et l'ischémie rétinienne périphérique ($p = 0,013$). En l'absence de rupture de l'arcade anastomotique dans le lit capillaire superficiel, il n'a jamais été observé d'ischémie périphérique ; cela concernait 7,5 % des patients. En cas de rupture de l'arcade, une ischémie périphérique a été observée dans deux tiers des cas. Si ces

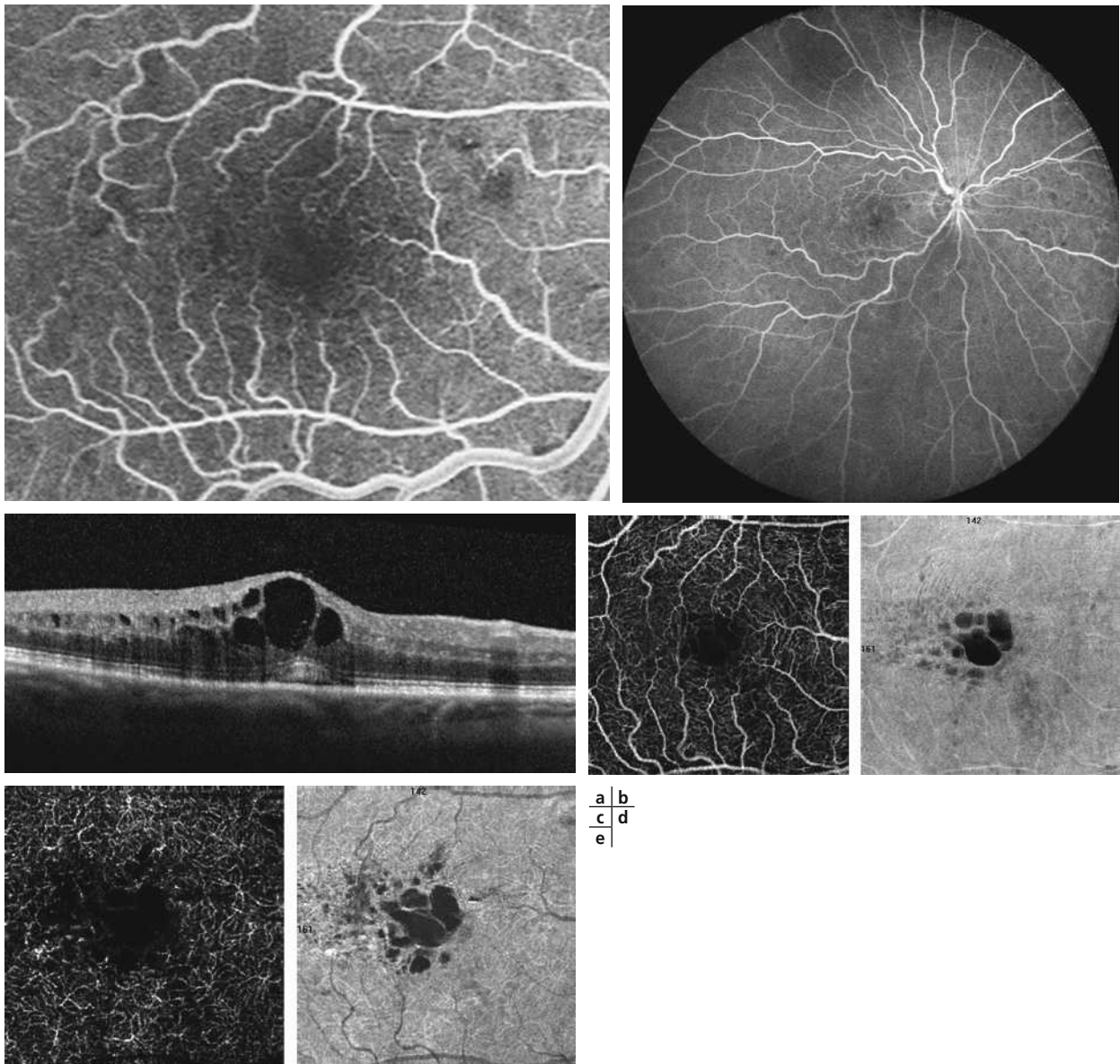


Fig. 9-61 OVCR bien perfusée chez un homme de 86 ans (acuité visuelle de 20/64).

En angiographie à la fluorescéine, le cliché agrandi sur la maille capillaire montre une arcade périfovéale plus ou moins bien définie qui semble globalement intacte (a) ; il n'existe pas de territoire de non-perfusion périphérique sur le cliché ultra-grand champ de 102° (b). Le SD-OCT (B-scan) retrouve un OM cystoïde avec de grosses logettes centrales et un soulèvement fovéolaire débutant (c). L'angio-OCT au niveau du lit capillaire superficiel (d) retrouve une maille périfovéale quasiment intacte. Au niveau du lit capillaire profond, les logettes cystoïdes sont plus larges et plus nombreuses (e).



données sont confirmées, l'angio-OCT pourrait aider à sélectionner les cas pour lesquels l'AF n'est pas nécessaire. D'autres corrélations étaient retrouvées entre la présence d'une ischémie rétinienne périphérique en AF et angio-OCT : dilatation et rupture de la maille capillaire dans le lit profond ($p = 0,016$) et présence de zones noires non perfusées dans le lit capillaire profond ($p = 0,038$).

l'architecture des lits capillaires maculaires superficiel et profond. Toutefois, l'analyse est limitée aux 10 degrés centraux.

Cette technique très prometteuse pourrait remplacer avantageusement le SD-OCT simple. L'angiographie à la fluorescéine reste pour l'instant indispensable pour analyser la perfusion de la périphérie rétinienne.

Conclusion

L'angio-OCT, examen non invasif d'acquisition très rapide, peut devenir un examen de dépistage et d'évaluation de l'œdème et de l'ischémie maculaire des OVR. Il pourra permettre de suivre avec une très grande précision à la fois l'œdème maculaire et

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Spaide RF, Klancnik JM Jr., Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015 ; 133 : 45-50.
- [2] Kuehlewein L, An L, Durbin MK, Sadda SR. Imaging areas of retinal nonperfusion in ischemic branch retinal vein occlusion with swept-source OCT microangiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015 ; 46 : 249-52.
- [3] Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, et al. OCT-Angiography in retinal vein occlusion : evaluation of superficial and deep capillary plexa. *Am J Ophthalmol* 2015, (à paraître).

5 – FACTEURS PRONOSTIQUES DE L'ŒDÈME MACULAIRE DES OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES

J.-F. GIRMENS

L'essentiel

- L'évolution des occlusions veineuses rétinienne est souvent imprévisible.
- À côté des facteurs liés à la pathologie elle-même (acuité visuelle initiale, perfusion capillaire, épaisseur maculaire, forme clinique) ou au terrain sur lequel elle survient (âge, sexe, pathologies associées), le délai d'instauration du traitement de l'œdème maculaire semble également pouvoir influencer l'acuité visuelle finale, au moins à court et moyen terme.
- Il faut rappeler que les anti-VEGF ne font que retarder l'apparition des complications néovasculaires, sans en diminuer le risque.

L'évolution des OVR est souvent imprévisible, allant de la récupération complète à la perte de vision (voire du globe oculaire). À côté de l'histoire naturelle de la maladie, la mise à disposition de nouveaux traitements de l'œdème maculaire pose la question de leur rôle dans la modification de ce pronostic (récupération visuelle, complications néovasculaires). L'œdème maculaire étant la principale cause de baisse d'acuité visuelle lors des OVR, le pronostic de l'œdème maculaire des OVR recoupe celui des OVR en général, entravé par la possibilité de conversion ischémique.

visuelle initiale est supérieure à 5/10, elle reste bonne (> 5/10) dans 65 % des cas, et risque de chuter à moins de 1/10 dans seulement 10 % des cas, avec 7 % de risque de néovascularisation à 3 ans. Inversement, lorsque l'acuité visuelle initiale est inférieure à 1/10, elle reste à ce niveau dans la grande majorité des cas (79 %), avec un risque important de rubéose irienne (44 %). Par contre, l'évolution des patients avec acuité visuelle « intermédiaire » (entre 1 et 5/10) est partagée entre maintien (44 %), perte (37 %) ou gain de vision (19 %), et un risque de rubéose irienne de 15 %.

Facteurs pronostiques liés à l'occlusion veineuse rétinienne

■ ACUITÉ VISUELLE INITIALE

Dans la Central Vein Occlusion Study (CVOS), le niveau initial d'acuité visuelle était un élément prédictif de l'acuité visuelle et du risque de néovascularisation à 3 ans [1]. Ainsi, lorsque l'acuité

■ PERFUSION CAPILLAIRE ET ANGIOGRAPHIE

L'angiographie à la fluorescéine est considérée comme l'examen de choix dans la détermination du pronostic dès le stade initial, en classant les occlusions en formes « perfusées » ou « non perfusées » selon l'étendue des zones de non-perfusion capillaire. Outre d'être difficile initialement (masquage par hémorragies abondantes, qualité insuffisante de l'angiographie) [2], le seuil à partir duquel est définie une forme « non perfusée » varie d'un auteur à l'autre (de 10 à 75 DP). Ne reposant que sur une surface de rétine analysée peu étendue, l'arrivée d'angiographes « ultra-grands champs »

devrait probablement remettre en cause cette classification. Récemment a été proposé de calculer un « index ischémique » (*ischemic index* ou ISI), en faisant le rapport de la surface de rétine non perfusée sur la surface totale de rétine analysée : un ISI supérieur à 45 % semble indiquer un risque élevé de néovascularisation [3].

L'étendue de la non-perfusion périphérique semble également influencer la réponse au traitement par anti-VEGF de l'œdème maculaire : ainsi, alors que les patients avec un ISI supérieur à 10 % ont initialement une épaisseur rétinienne plus importante et une acuité visuelle plus basse, ils vont d'avantage bénéficier du traitement par anti-VEGF, avec réduction plus importante de l'œdème maculaire et gain d'acuité visuelle plus important [4].

En attendant l'avènement des « angio-OCT », l'angiographie traditionnelle reste utile pour apprécier la perfusion maculaire, dont l'altération entrave évidemment le pronostic visuel après traitement de l'œdème.

■ ÉPAISSEUR MACULAIRE ET ASPECT OCT

L'OCT est l'examen sur lequel repose la surveillance de l'œdème maculaire et de son traitement. La corrélation entre épaisseur maculaire mesurée en OCT et acuité visuelle donne des résultats discordants, notamment en raison de l'atrophie maculaire des formes ischémiques qui contredit la corrélation inverse attendue entre épaisseur maculaire et acuité visuelle [5]. Cependant, il semble bien exister une épaisseur initiale au-delà de laquelle le pronostic visuel est réservé : une épaisseur rétinienne centrale (en dehors de l'éventuel DSR sous-jacent) supérieure à 700 µm semble compromettre la récupération visuelle [6], probablement du fait qu'elle correspond à des formes avec ischémie maculaire [7].

Lorsqu'elle est visible (parfois masquée par un œdème trop important), la continuité de la zone ellipsoïde (anciennement jonction segments externes-segments internes des photorécepteurs) est un élément de bon pronostic [8].

■ FORMES PARTICULIÈRES (« BLANC PÉRIVEINULAIRE »)

Certaines OVCR se présentent sous la forme d'une baisse brutale et profonde de la vision, contrastant avec des anomalies souvent minimes à l'examen du fond d'œil. Ce sont les cas où il faut rechercher des signes d'opacification de la rétine périveinulaire, liée à une ischémie aiguë de la rétine par bas débit [9, 10] : l'analyse des clichés en lumière bleue ou mieux l'OCT peuvent être utiles pour mettre en évidence cet aspect. L'intérêt de reconnaître cette présentation tient au fait que ces patients présentent une évolution particulière, en général spontanément favorable. Les risques essentiels de cette forme sont une atrophie maculaire et un œdème papillaire (éventuellement diffusant à la macula).

Ces formes peuvent être associées à l'occlusion d'une artère ciliorétinienne. Elle est alors souvent au premier plan du tableau clinique, sous la forme d'une plage de rétine blanche centrée par une artère [11], pouvant même égarer le diagnostic. C'est la constatation de quelques fines hémorragies périveineuses périphériques, d'une dilatation veineuse modérée (intérêt de la comparaison avec l'autre œil) et éventuellement d'une opacification périveineuse (intérêt de l'OCT à haute résolution) en dehors du territoire atteint par l'occlusion ciliorétinienne qui redresse le diagnostic.

■ CIRCULATION DE SUPPLÉANCE

L'apparition de boucles prépapillaires ou collatérales autour d'un croisement artérioveineux est traditionnellement associée à un bon pronostic. Si leur présence témoigne d'anastomoses opticociliaires en

cas d'OVCR, leur absence n'est pas forcément de mauvais pronostic, puisque, outre de se développer lentement, les anastomoses peuvent également se développer en arrière de la papille : les auteurs ayant étudié ce paramètre donnent donc des résultats discordants [12–14]. Par ailleurs, notons que les tentatives de création d'anastomoses (par laser ou neurotomie radiaire) ne semblent pas réellement efficaces.

Facteurs pronostiques liés au terrain

■ ÂGE ET SEXE

De nombreuses études s'accordent sur le mauvais pronostic des OVR avec l'âge et le sexe masculin [12, 15, 16].

■ DIABÈTE

Même en l'absence de rétinopathie diabétique, les formes graves d'OVR sont plus fréquentes chez les patients diabétiques, avec augmentation du risque de conversion vers une forme ischémique [16], et ce d'autant plus que le diabète est déséquilibré [17].

■ DONNÉES BIOLOGIQUES

Les élévations de l'hématocrite, de la lipidémie, de la viscosité sanguine et du fibrinogène semblent des facteurs de mauvais pronostic [12].

■ STATUT DU VITRÉ

Comme pour tout œdème maculaire [18], le statut du vitré semble influencer l'évolution des OVR et de leur œdème maculaire. Ainsi, un décollement postérieur du vitré prévient non seulement la survenue de néovascularisations pré-rétiniennes ou pré-papillaires [19], mais aussi le risque d'œdème maculaire persistant [20–22].

Facteurs pronostiques liés aux traitements

S'il est probable que les traitements de l'œdème maculaire améliorent le pronostic visuel au long cours des OVR (certainement pour les OVCR, peut-être moins évident pour les OBVR), la date du début du traitement reste posée. Si on se rappelle que les patients inclus dans les essais thérapeutiques avaient une durée d'évolution de l'œdème maculaire comprise entre 1,5 et 5,5 mois en moyenne lors du début du traitement, il ne semble pas urgent de débiter le traitement de l'œdème maculaire. À l'inverse cependant, il est probablement délétère de le différer de plusieurs mois : ainsi, hormis dans l'essai BRAVO (ranibizumab pour l'OM des OBVR [23]), les groupes « témoins », traités avec 6 mois à 1 an de retard, s'ils bénéficient toujours du traitement, ne rattrapent pas totalement les patients traités 6 mois à 1 an plus tôt [24]. Une analyse post hoc de l'essai GENEVA [25] indique que chaque mois supplémentaire de retard est associé à une diminution de la probabilité d'atteindre une amélioration cliniquement significative de l'acuité visuelle, dans la population de patients inclus.

Par ailleurs, il convient de garder à l'esprit que le traitement anti-VEGF ne diminue pas le risque de complications néovasculariales, mais ne fait que retarder leur apparition [26].



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997 ; 115 : 486-91.
- [2] Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, et al. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990 ; 228 : 201-17.
- [3] Tsui I, Kaines A, Havunjian MA, et al. Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion. *Retina* 2011 ; 31 : 105-10.
- [4] Singer M, Tan CS, Bell D, Sadda SR. Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion. *Retina* 2014 ; 34 : 1736-42.
- [5] Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Foveal photoreceptor layer in eyes with persistent cystoid macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 273-80.
- [6] Martinet V, Guigui B, Glacet-Bernard A, et al. Macular edema in central retinal vein occlusion : correlation between optical coherence tomography, angiography and visual acuity. *Int Ophthalmol* 2012 ; 32 : 369-77.
- [7] Shroff D, Mehta DK, Arora R, et al. Natural history of macular status in recent-onset branch retinal vein occlusion : an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol* 2008 ; 28 : 261-8.
- [8] Ota M, Tsujikawa A, Kita M, et al. Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. *Retina* 2008 ; 28 : 1502-8.
- [9] Paques M, Gaudric A. Perivenular macular whitening during acute central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2003 ; 121 : 1488-91.
- [10] Browning DJ. Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 2154-9.
- [11] Glacet-Bernard A, Gaudric A, Touboul C, Coscas G. Occlusion of the central retinal vein with occlusion of a cilioretinal artery : a propos of 7 cases. *J Fr Ophtalmol* 1987 ; 10 : 269-77.
- [12] Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. Prognostic factors for retinal vein occlusion : prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 551-60.
- [13] Giuffrè G, Palumbo C, Randazzo-Papa G. Optociliary veins and central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1993 ; 77 : 774-7.
- [14] Fuller JJ, Mason JO, White MF, et al. Retinochoroidal collateral veins protect against anterior segment neovascularization after central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2003 ; 121 : 332-6.
- [15] Chaîne G, Tolub O, François C, Coscas G. Éléments de pronostic défavorable des occlusions de la veine centrale de la rétine de type oedémateux. *Bull Mém Société Fr Ophtalmol* 1985 ; 96 : 403-6.
- [16] Keenan JM, Dodson PM, Kritzing EE. Are there medical conditions specifically underlying the development of rubeosis in central retinal vein occlusion ? *Eye* 1993 ; 7 : 407-10.
- [17] Paques M, Champion E, Sedira N, et al. Diabetes as a risk factor for post-CRVO neovascularisation. *Eur J Ophthalmol* 2010 ; 20 : 631-2.
- [18] Schepens CL, Avila MP, Jalkh AE, Trempe CL. Role of the vitreous in cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984 ; 28 Suppl : 499-504.
- [19] Akiba J, Kado M, Kakehashi A, Trempe CL. Role of the vitreous in posterior segment neovascularization in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg* 1991 ; 22 : 498-502.
- [20] Hikichi T, Konno S, Trempe CL. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina* 1995 ; 15 : 29-33.
- [21] Takahashi MK, Hikichi T, Akiba J, et al. Role of the vitreous and macular edema in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997 ; 28 : 294-9.
- [22] Kado M, Jalkh AE, Yoshida A, et al. Vitreous changes and macular edema in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg* 1990 ; 21 : 544-9.
- [23] Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions : long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 802-9.
- [24] Thach AB, Yau L, Hoang C, Tuomi L. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion : BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1059-66.
- [25] Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, et al. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 1190-8.
- [26] Brown DM, Wykoff CC, Wong TP, et al. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion : the Rubeosis Anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina* 2014 ; 34 : 1728-35.

6 – TRAITEMENT DE L'ŒDÈME DES OCCLUSIONS VEINEUSES DE LA RÉTINE : INDICATION, MODALITÉS, SUIVI, RÉSULTATS

STÉROÏDES ET OCCLUSIONS VEINEUSES (TRIAMCINOLONE ET IMPLANT DE DEXAMÉTHASONE)

M. GALLICE, C. CHIQUET

L'essentiel

- L'utilisation de stéroïdes dans l'occlusion veineuse rétinienne permet de réduire l'œdème maculaire et d'améliorer l'acuité visuelle. Le gain d'acuité visuelle moyen est alors de 4 à 8 lettres pour l'OVCR et d'environ 9 lettres pour l'OBVR.
- Le pic d'efficacité est à 2 mois après injection intravitréenne d'un implant de 700 µg de dexaméthasone.
- Les principales complications des corticostéroïdes sont la cataracte, l'hypertonie oculaire ou le glaucome cortisonique.
- Le pic d'hypertonie intra-oculaire survient 1 à 2 mois après l'injection.
- L'hypertonie cortisonique est favorisée par la myopie forte et un glaucome préexistant.

L'œdème maculaire persistant est une cause fréquente de mauvaise récupération visuelle dans 60 % des cas après occlusion veineuse rétinienne non ischémique [1]. Environ 17 % des patients présentent une bonne récupération fonctionnelle spontanée dans

les 2 mois suivant l'occlusion veineuse (acuité visuelle de 10/10 et épaisseur rétinienne centrale inférieure ou égale à 250 µm) [2] et 5 à 10 % des formes non perfusées présentent un œdème maculaire cliniquement significatif initial [3, 4]. En France, le

traitement par injection intravitréenne d'un implant de 700 µg de dexaméthasone à libération prolongée (DEX) a reçu en 2011 l'autorisation de mise sur le marché comme traitement de première intention de l'œdème maculaire post-occlusion veineuse rétinienne.

Résultats anatomiques et fonctionnels des études

■ CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS DANS LES ÉTUDES DE FORTE PUISSANCE

Les grandes études évaluant l'effet des stéroïdes (tableau 9-3) incluaient plus fréquemment des patients atteints d'œdème maculaire (OMV) compliquant une OBVR qu'une OVCR. En moyenne, l'OMV évoluait depuis plus de 5 mois et mesurait plus de 500 µm. Dans l'étude GENEVA, le critère de traitement par implant DEX était un OMV cliniquement significatif (acuité visuelle entre 1/10 et 4/10 ou épaisseur rétinienne centrale > 300 µm) dans les suites d'une occlusion veineuse rétinienne évoluant depuis 6 semaines à 9 mois (OVCR) ou 12 mois (OBVR). Les données sur les traitements pris antérieurement au traitement par corticoïdes dans l'étude GENEVA ne semblent pas disponibles. Querques et al. [5] et Chiquet et al. [6] ont inclus les patients naïfs de traitement avec des résultats sur le gain d'acuité visuelle à 3 mois similaires à ceux de GENEVA. Une étude a sélectionné des patients non répondeurs au bévécizumab ($n = 18$), principalement atteints d'OVCR [7]. L'injection de DEX permettait une réduction moyenne de l'épaisseur maculaire centrale sur l'OCT de 146 µm et une augmentation moyenne de l'acuité visuelle de 0,26 logMAR.

■ ÉVALUATION DES INJECTIONS INTRAVITRÉENNES DE L'IMPLANT DE DEXAMÉTHASONE

ŒDÈME MACULAIRE SECONDAIRE À UNE OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RÉTINE

Récupération fonctionnelle

Six mois après une injection intravitréenne de DEX 700 µg, 21 à 38 % [8–10] des patients ont un gain de plus de 15 lettres d'acuité visuelle. Inversement, 6 à 11 % [2] perdent 15 lettres d'acuité visuelle. Au cours de 12 mois de suivi après injection d'un implant intravitréen de DEX 700 µg, 10 [11] à 29 % [12] des patients perdent 5 lettres d'acuité visuelle.

Deux mois après l'injection, le gain moyen est de 4 à 9 lettres. L'effet fonctionnel de l'injection intravitréenne de DEX 700 µg est maximal à 2 mois [13].

La sensibilité rétinienne mesurée en électrorétinographie multifocale est bien corrélée aux modifications d'épaisseur des rétines interne et externe [14].

Récupération anatomique

L'épaisseur maculaire centrale est inférieure à 250 µm dans 65 % des cas, 1 à 5 mois après l'injection intravitréenne de DEX. La

diminution moyenne de l'œdème maculaire varie de 134 à 267 µm, 6 mois après l'injection. Le maximum d'efficacité est atteint à 2 mois (-330 µm en moyenne).

ŒDÈME MACULAIRE SECONDAIRE À UNE OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE RÉTINIENNE

Récupération fonctionnelle

À 6 mois, 21 à 31 % des patients ont un gain de plus de 15 lettres d'acuité visuelle. Inversement, 6 à 11 % perdent 15 lettres d'acuité visuelle [2, 8].

Récupération anatomique

À 6 mois, la diminution moyenne de l'épaisseur maculaire centrale est de 183 µm. Deux tiers des patients ont une épaisseur maculaire centrale inférieure à 250 µm, 5 à 20 semaines après l'injection.

ÉVOLUTION À 12 MOIS

Les études évaluant l'efficacité de l'implant intravitréen de DEX 700 µg à 12 mois ont suivi un protocole pro renata (PRN), à la demande, avec un minimum de 3 mois entre deux injections. Les patients bénéficiaient d'une nouvelle injection si l'acuité visuelle inférieure était à 84 lettres ou si l'épaisseur rétinienne centrale dépassait 250 à 300 µm (selon les études). Le nombre moyen d'injection variait de 1,9 à 3,2 injections par œil sur 1 an. Vingt-trois pour cent des patients avaient besoin de plus de trois injections au cours de la période. En moyenne, 5 mois séparaient deux injections [2].

Au cours d'un traitement de type PRN, le gain moyen d'acuité visuelle est de 11 lettres pour les OVCR et 6 lettres pour les OBVR, avec une diminution moyenne de l'épaisseur maculaire centrale de 80 µm [12]. Dans l'étude GENEVA, l'amélioration d'acuité visuelle se maintient à 12 mois : les patients ayant initialement bénéficié d'un traitement par implant de DEX 700 µg ont un gain supplémentaire d'acuité visuelle de 2,5 lettres à 12 mois contre une perte de 1 lettre à 12 mois dans le groupe placebo [2, 15].

RÉCIDIVE DE L'ŒDÈME MACULAIRE

Il existe une récurrence (définie comme une diminution de l'épaisseur maculaire suivie d'une augmentation de plus de 30 %) de l'œdème maculaire dans 56 % des cas et un effet rebond (défini comme une augmentation de plus de 110 % de l'épaisseur maculaire centrale comparativement à l'épaisseur initiale) dans 13 % des cas [6, 16]. L'effet rebond survient en moyenne 18 semaines après l'injection de l'implant DEX.

■ ÉVALUATION DES INJECTIONS INTRAVITRÉENNES DE TRIAMCINOLONE ACÉTONIDE

RÉSULTATS ANATOMIQUES ET FONCTIONNELS POUR LES OVCR

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude randomisée SCORE étaient semblables à celles incluses dans les études évaluant l'implant intravitréen DEX. Ils présentaient un œdème maculaire post-occlusion de la veine centrale de la rétine non ischémique évoluant en moyenne depuis 4,3 mois [17].

À 1 an, 27 % et 26 % de patients traités par injection intravitréenne de triamcinolone acétonide 1 mg et 4 mg respecti-

Tableau 9-3 – Résultats anatomiques et fonctionnels des principales études sur l'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) dans l'OM des occlusions veineuses rétinienne.

	GENEVA, 2011 [2]	GENEVA, 2010 [8]	SHASTA, 2014 [10]	Kuppermann et al., 2014 [23]	REMIDO, 2013 [9]	Veritti, 2014 [13]	Querques, 2014 [14]
Nombre de patients	1256	1267	289	853	220	18	12
OVCr/OBVR	405/755	290/551	132/157	136/291	89/131	9/10	12/0
Durée moyenne de l'OM (jours)	-	155 [19-944]	18,4 [0-150]	158 [19-374]	7,12 mois	5,2 ± 2 mois	8,1 ± 2,7 semaines
MAVC (lettres)	55 ± 10	54 ± 10	9,8 ± 4,6	54,3 ± 10	41,43	48 ± 20	0,57 ± 0,36 LogMAR
CRT (µm)	547	550 ± 190	438 ± 182	562 ± 188	641,86	503 ± 170	856 ± 259
Résultat fonctionnel							
Gain moyen d'AV (+ lettres)	J60	J180	J180	J7	J60	J90	J30
OVCr	4	0	14,5 ± 16	6*	5,8*	0,97 ± 0,43* LogMAR	J0 : 0,57 ± 0,36 logMAR
OBVR	8,5	7		5,1*	8,7*	0,80 ± 0,39* LogMAR	M1 : 0,37 ± 0,42* M3 : 0,62 ± 0,42*
Gain > 15 lettres	J60	J180	J180	J7	J60	J90	J30
OVCr	26-30 %	22 %	4 à 20 sem ap. DEX1 à 6 ;	11 %*	54 %	J180	J90
OBVR	1-6 %	6 %	21 à 56 %	10 %*	48 %	J180	J90
Perte de >15 lettres à 6 mois (% patients)			28 à 44 %				2/12 yeux 3/12 yeux 3 yeux
Résultat anatomique							
Diminution moyenne de CRT(µm)	J90 : -208 ± 201 µm* J180 : -119 µm	J90 : -267 µm ap. DEX1 -263 µm ap. DEX2	J90 : -208 ± 201 µm* J180 : -119 µm	J90 : -334,2 OBVR : -242,1	J180 OVCr : -134,2 OBVR : -182,6	J1 : -215 J90 : -304	J30 : -432,8 J90 : -310
CRT ≤ 250 µm	J90 : 36%*	J90 : 36%*	65,3 % OVCr : 64,4 % [85/132] OBVR : 66,0 % [103/156]				
Nombre d'injections nécessaires pour obtenir ce résultat							
1 ou 2 DEX 80 % ont reçu 2 DEX	1 DEX	1 DEX	Moyenne : 3,2 ± 1,5 DEX range : 2-9 DEX Pendant 1,2 ± 0,5 ans	1 DEX	1 ou 2 DEX DEX2 env. 5,3 mois après DEX1 DEX2 dans 1/3 cas	1 DEX	1 DEX

* p < 0,01 versus sham p < 0,05.

AV : acuité visuelle ; CRT : épaisseur centrale de la rétine sur l'OCT ; DEX : implant de dexaméthasone ; M1 : à 1 mois ; M3 : à 3 mois ; MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée.

vement ont gagné 15 lettres d'acuité visuelle ; significativement plus que dans le groupe non traité (7 % des patients). L'épaisseur maculaire centrale était diminuée de $-196 \mu\text{m}$ (-390 à -62), $-261 \mu\text{m}$ (-407 à -79) dans le groupe 1 mg et 4 mg de triamcinolone acétonide contre $-277 \mu\text{m}$ (-418 à -40) dans le groupe non traité.

Le gain d'acuité visuelle était durable à 2 ans (31 % et 26 % dans le groupe 1 mg et 4 mg contre 9 % dans le groupe non traité), bien que le nombre de perdus de vue soit important (45 % de perdus de vue à 2 ans). Soixante-dix-sept pour cent et 57 % de patients ont été retraités, respectivement dans le groupe 1 mg et le groupe 4 mg, à 4 mois. Les patients étaient retraités tous les 4 mois s'ils étaient répondeurs : gain d'au moins 5 lettres ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) d'acuité visuelle avec acuité visuelle $\leq 20/25$ ou diminution de l'épaisseur rétinienne centrale $\geq 50 \mu\text{m}$ mais épaisseur maculaire centrale $> 225 \mu\text{m}$. Ainsi les patients ont reçu en moyenne deux injections (IC 95 % : 1,8–2,1) dans la première année de traitement.

RÉSULTATS ANATOMIQUES ET FONCTIONNELS POUR LES OBVR

Le traitement par injection intravitréenne de triamcinolone acétonide 1 mg et 4 mg a été comparé à la photocoagulation laser en grille dans l'étude SCORE [18]. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative sur le résultat anatomique et fonctionnel à 1 an, le résultat était significativement meilleur dans le groupe traité par photocoagulation au laser à 4 ans.

Les patients ont reçu en moyenne deux injections intravitréennes dans la première année de traitement contre 1,5 séance de laser.

Effets secondaires des corticostéroïdes employés dans les occlusions veineuses rétinienne

■ EFFETS INDÉSIRABLES DE L'IMPLANT INTRAVITRÉEN DEX 700 μg

Par ordre de fréquence (tableau 9-4), la cataracte cortico-induite est l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé chez les patients traités par corticostéroïdes pour l'œdème maculaire compliquant les occlusions veineuses. Dans l'étude GENEVA, l'incidence de la cataracte après injection intravitréenne de DEX 0,7 mg était de 7,6 % après une injection, et 29,6 % après deux injections. Six mois après la seconde injection d'un implant DEX 0,7 mg ou 0,35 mg, neuf patients (3,1 % des patients phaqes) ont été opérés de cataracte dans l'étude GENEVA. Les données actuellement publiées (pour les occlusions veineuses rétinienne) ont un recul d'un an.

Le risque de glaucome cortico-induit augmente avec l'exposition aux stéroïdes : après deux injections d'implant intravitréen DEX 700 μg , 15 à 33 % des patients ont une élévation de PIO de plus de 10 mmHg contre 13 % 6 mois après une seule injection [2, 10]. Le pic d'hypertonie oculaire survient entre 1 mois [9] et 2 mois [8] après injection. Quatre [8] à 25 % [9] des patients ont présenté une hypertonie oculaire transitoire, majoritairement résolue sous traitement topique. Un à 3 % ont présenté une hypertonie réfractaire nécessitant le recours à un traitement laser ou chirurgical.

Tableau 9-4 – Complications des corticostéroïdes (DEX) utilisés pour le traitement de l'OM après occlusion veineuse rétinienne.

	GENEVA, 2011 [2]	GENEVA, 2010 [8]	SHASTA, 2014 [10]	REMIDO, 2013 [9]	Veritti, 2014 [13]	Querques, 2014 [14]
Complications – Effets indésirables						
Cataracte	7,6 % (5/66) 11 chirurgies de cataracte dont 9 dans le groupe avec 2 DEX	7,3 % 2 chir cataracte (non significatif versus placebo)	46 chir cataracte 15 % avaient une opacité cristallienne de grade ≤ 1	7 % Pas de chirurgie	/	0 à J90
Hypertonie cortisonique/ glaucome	HTO transitoire Pic à J60 Après 1 DEX : PIO $\geq +10$ mmHg → à J60 : 13 % → à 1 an env. 1 % Après 2 DEX : PIO $\geq +10$ mmHg → à J60 : 15 % → à 1 an env. 3 %	HTO transitoire 3,9 % Pic à J60	Avec ≥ 2 DEX : 32,6 % ont PIO $\geq +10$ mmHg à 1 an 3 à 6 mois après IVT : 90 % ont PIO ≤ 21 mmHg	HTO transitoire Pic à M1	3 yeux (16 %) Au cours de M1	25% (3/12) HTO transitoire 23,7 \pm 1,5 mmHg en moyenne
Traitement	ttt hTO : → topique : 10,3 % de patients supplémentaires après DEX2 → laser ou chirurgie HTO : 14 yeux	ttt hTO : → topique : 28 yeux → laser ou chirurgie HTO : 5 yeux (dont 2 pour GNV)	ttt hTO nécessaire : → topique : 29 % → laser : 1,4 % → chirurgie HTO : 1,7 %	/	ttt hTO topique	ttt hTO topique
Nombre d'injections nécessaires pour obtenir ce résultat						
	1 ou 2 DEX	1 DEX	Moyenne : 3,2 \pm 1,5 DEX range : 2–9 DEX Pendant 1,2 \pm 0,5 an	1 ou 2 DEX	1 DEX	1 DEX

DEX : implant de dexaméthasone ; HTO : hypertonie oculaire ; IVT : injection intravitréenne ; GNV : glaucome néovasculaire ; PIO : pression intra-oculaire ; ttt hTO : traitement hypotonisant.



En cas d'hypertonie oculaire ou de glaucome préexistant, 20 % des patients ont présenté une hypertonie oculaire à 3 mois contre 8 % chez les patients indemnes de problèmes tensionnels oculaires [9]. Ces données sont compatibles avec le fait qu'hypertonie oculaire et glaucome préexistant sont des facteurs de risque connus d'hypertonie cortisonique [19].

Aucun cas d'endophtalmie (infectieuse ou stérile) n'a été rapporté dans les grandes études ($n = 1285$). Dans la pratique courante, plusieurs cas de déplacement de l'implant de dexaméthasone en chambre antérieure [20] ont été décrits notamment chez les patients avec implant de chambre antérieure.

Une hémorragie sous-conjonctivale a été rapportée chez 14,1 % des patients [9].

L'ischémie rétinienne n'a pas été étudiée dans les études de forte puissance. Des cas cliniques ont montré que l'ischémie rétinienne [21] peut survenir 3 à 4 mois après l'injection de l'implant DEX.

■ EFFETS INDÉSIRABLES DE L'INJECTION INTRAVITRÉENNE D'ACÉTONIDE DE TRIAMCINOLONE

La survenue d'une hypertonie cortisonique était significativement associée au traitement par injection intravitréenne de triamcinolone (TA) et a justifié la mise en route d'un traitement hypotonisant local chez 35 % (OVCR) à 41 % (OBVR) des patients traités par 4 mg de TA, chez 7 % (OBVR) à 20 % (OVCR) dans le groupe traité à 1 mg, et 2 à 8 % dans le groupe non traité [17, 18, 22]. Quatre patients dans le groupe traité par 4 mg de TA (deux OVCR et deux OBVR) et deux patients dans le groupe traité par 1 mg TA (OVCR) ont eu recours à une chirurgie filtrante au cours du suivi. Ces taux élevés avaient fait proposer à certains un test thérapeutique avec instillation de collyre à la dexaméthasone afin de détecter les patients à risque.

Une chirurgie de la cataracte était significativement plus souvent pratiquée dans le groupe traité par TA 4 mg (4 yeux OVCR, 35 yeux OBVR) que dans le groupe traité par 1 mg (0 œil OVCR, 8 yeux OBVR) ou non traité [19].

Aucun cas d'endophtalmie infectieuse n'a été rapporté dans les études SCORE.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion : pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res* 2008 ; 33 : 111-31.
 [2] Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 2453-60.

[3] Finkelstein D. Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1992 ; 110 : 1427-34.
 [4] Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 119-133.e1-2.
 [5] Querques L, Querques G, Lattanzio R, et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2013 ; 229 : 21-5.
 [6] Chiquet C, Dupuy C, Bron A, et al. Intravitreal dexamethasone implant versus anti-VEGF injection for treatment-naïve patients with retinal vein occlusion and macular edema: a 12-month follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 (à paraître).
 [7] Sharareh B, Gallemore R, Taban M, et al. Recalcitrant macular edema after intravitreal bevacizumab is responsive to an intravitreal dexamethasone implant in retinal vein occlusion. *Retina* 2013 ; 33 : 1227-31.
 [8] Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1134-46.e3.
 [9] Matonti F, Meyer F, Guigou S, et al. Ozurdex in the management of the macular edema following retinal vein occlusion in clinical practice. *Acta Ophthalmol* 2013 ; 91 : e584-586.
 [10] Capone A Jr, Singer MA, Dodwell DG, et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *Retina* 2014 ; 34 : 342-51.
 [11] Maggio E, Polito A, Guerriero M, Pertile G. Intravitreal dexamethasone implant for macular edema secondary to retinal vein occlusion : 12-month follow-up and prognostic factors. *Ophthalmologica* 2014 ; 232 : 207-15.
 [12] Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, et al. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol* 2013 ; 97 : 1040-4.
 [13] Veritti D, Macor S, Lanzetta P. Early effects of dexamethasone implant on macular morphology and visual function in patients with macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2014 ; 232 : 144-8.
 [14] Querques G, Lattanzio R, Querques L, et al. Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function. *Retina* 2014 ; 34 : 330-41.
 [15] Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, et al. Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 1190-8.
 [16] Parodi MB, Iacono P, De Benedetto U, et al. Rebound effect after intravitreal dexamethasone implant for the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012 ; 28 : 566-8.
 [17] Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al. ; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009 ; 127 : 1101-440.
 [18] Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, et al. ; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion : the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009 ; 127 : 1115-28. Erratum in : *Arch Ophthalmol* 2009 ; 127 : 1655.
 [19] Jones R 3rd, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma : a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol* 2006 ; 17 : 163-167.
 [20] Pardo-Lopez D, Frances-Munoz E, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M. Anterior chamber migration of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012 ; 250 : 1703-4.
 [21] Semeraro F, Russo A, Danzi P, Costagliola C. Central retinal vein occlusion treated with Ozurdex® : a case report and review of literature. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013 ; 29 : 84-7.
 [22] Aref AA, Scott IU, Oden NL, Ip MS, et al. ; SCORE Study Investigator Group. Incidence, risk factors, and timing of elevated intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetate injection for macular edema secondary to retinal vein occlusion : SCORE Study Report 15. *JAMA Ophthalmol* 2015 ; 133 : 1022-9.
 [23] Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007 ; 125 : 309-17.

ANTI-VEGF

M.-B. ROUGIER

L'essentiel

- L'utilisation des anti-VEGF dans le traitement de l'OMV a considérablement amélioré le pronostic visuel des patients.
- Tous les anti-VEGF testés dans les OVR (pegaptanib sodium, bévacizumab, ranibizumab, aflibercept) ont démontré une efficacité, mais seuls les deux derniers ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des OVR.
- En plus de l'action anti-œdémateuse, les anti-VEGF ont une action anti-angiogénique parfois utile pour prévenir la néovascularisation irienne ou rétinienne, et ils pourraient parfois limiter l'extension des zones de non-perfusion dans les OVR.
- Si le schéma thérapeutique testé dans les études princeps était le PRN (à la demande), le suivi en « *treat and extend* » semble apporter de bons résultats dans les OMV récidivants.

Rappel sur les molécules disponibles

Depuis les premiers travaux sur le macaque, puis sur l'homme [1, 2] montrant une activation du VEGF au cours de l'ischémie rétinienne, il a été montré également que le taux de VEGF était corrélé à la sévérité d'une OVR (OVR), qu'elle soit compliquée d'œdème maculaire ou de néovaisseaux [3, 4]. Ces découvertes sur la pathogénie des OVR et le rôle joué par le VEGF d'une part, et le développement de l'utilisation des anti-VEGF par injection intravitréenne dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) d'autre part, ont permis d'élargir la palette des traitements de l'œdème maculaire des occlusions veineuses (OMV). Les molécules concernées sont le pegaptanib (Macugen®, Pfizer), le bévacizumab (Avastin®, Roche), le ranibizumab (Lucentis®, Novartis) et l'aflibercept (Eylea®, Bayer).

Le pegaptanib est un aptamère qui fixe uniquement le VEGF₁₆₅, une isoforme du VEGF A.

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui fixe toutes les isoformes du VEGF A, mais avec une affinité particulière pour le VEGF₁₆₅. Il agit aussi sur la sécrétion du *pigment epithelium derived factor* (PEDF).

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant fixant toutes les isoformes du VEGF A. Il possède une fraction Fc qui raccourcit son passage dans la circulation systémique et accélère son élimination.

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs du VEGF 1 et 2 humains, fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine. Il se lie au VEGF A et au *placental growth factor* (PlGF).

Conséquences morphologiques et fonctionnelles des anti-VEGF dans les occlusions veineuses

Il a été clairement démontré que dans l'OVR existe une stimulation de la sécrétion du VEGF. Celle-ci est le fait de mécanismes

inflammatoires dus aux lésions de l'endothélium vasculaire d'une part, et de l'hypoxie d'autre part [5 pour revue]. Le VEGF est un facteur pro-angiogénique qui contribue à la survenue de l'OMV et de la néovascularisation rétinienne.

■ CONSÉQUENCE DES ANTI-VEGF SUR L'ŒDÈME MACULAIRE

Le VEGF induit une augmentation de la perméabilité vasculaire à l'origine d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne et de l'OMV. Les injections d'anti-VEGF permettent la restauration de cette barrière avec un effet direct sur l'OMV.

■ CONSÉQUENCE DES ANTI-VEGF SUR L'ISCHÉMIE RÉTINIENNE

Au cours des OVR, il n'est pas rare de constater la transformation d'une rétine initialement perfusée en rétine ischémique. Le mécanisme de transformation étant inconnu, il a été supposé qu'il s'agissait d'une aggravation de l'occlusion. Aussi certains ont pensé que les injections répétées d'un bloqueur du VEGF allaient entraîner une majoration des zones de non-perfusion. Les travaux de Campochiaro [6] ont permis de montrer que, au contraire, les injections d'anti-VEGF (ranibizumab dans ce cas précis) permettaient non seulement une diminution de l'incidence de l'ischémie rétinienne par rapport aux sujets non traités, mais aussi une réduction des surfaces non perfusées.

Traitement des occlusions de la veine centrale de la rétine par les anti-VEGF (tableau 9-5)

Le pegaptanib a été la première molécule testée dans l'OVCR. Il s'agissait d'une étude de phase 2 en double aveugle, versus placebo sur une durée de 6 mois [7]. Les patients traités recevaient 0,3 mg ou 1 mg de pegaptanib. L'OMV diminuait de façon significative dans les groupes traités par rapport au groupe placebo, et l'acuité visuelle augmentait en moyenne de 7,1 et 9,9 lettres dans les groupes traités contre 3,0 dans le groupe placebo. Malgré ces résultats, l'arrivée du bévacizumab et du ranibizumab a totalement éclipsé le pegaptanib de l'éventail thérapeutique de l'OMV.

Tableau 9-5 – Études concernant les anti-VEGF pour les occlusions de la veine centrale de la rétine.

Étude	Molécule	Nombre d'yeux	Contrôle	Durée	Gain AV			Pourcentage d'yeux avec gain ≥ 15 lettres		
					0,3 mg	1 mg	Placebo	0,3 mg	1 mg	Placebo
Wroblewski et al. [7]	Pegaptanib	33	Placebo	6 mois	0,3 mg + 7,1	1 mg 9,9	Placebo 3,2	0,3 mg 36	1 mg 39	Placebo 28
Epstein et al. [8]	Bévacizumab (1,25 mg)	60	Placebo/bévacizumab après 6 mois	12 mois	Béva/Béva + 16	Placebo/Béva + 4,3		Béva/Béva 60	Placebo/Béva 33,3	
CRUISE [9]	Ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg	392	Placebo/ranibizumab 0,5 après 6 mois	12 mois	0,3/0,3 + 13,9	0,5/0,5 + 13,9	Placebo/0,5 + 7,3	0,3/0,3 47	0,5/0,5 50,8	Placebo/0,5 33,1
HORIZON-CRUISE [10]	Ranibizumab 0,5 mg Mois 12 à 24	304	–	24 mois suivi/3 m	+ 12	+ 8,2	+ 7,6	38,1	45,1	38,3
HORIZON-RETAIN [11]	Ranibizumab 0,5 mg	32	–	50 mois	+ 12,6			AV ≥ 20/40 : 64,3 % sans OM 27,8 % avec OM		
SHORE [12]	Ranibizumab 0,5 mg PRN versus mensuel Mois 7 à 15	87	–	15 mois	Mensuel + 18,8	PRN + 18		–		
COPERNICUS [13]	Aflibercept 2 mg	189	Placebo/aflibercept Après 6 mois	12 mois	2 mg + 16,2	Placebo + ,38		2 mg 55,3	Placebo 30,1	
GALILEO [14]	Aflibercept 2 mg	177	Placebo/placebo ou aflibercept Après 6 mois	12 mois	Afli/PRN + 16,9	Placebo/PRN + 3,8		2 mg 60	Placebo 32	

afli : aflibercept ; AV : acuité visuelle ; béva : bévacizumab ; OM : œdème maculaire.

Le bévacizumab a également été évalué dans une étude prospective randomisée en double insu versus placebo [8] : 60 patients présentant un OMV recevaient toutes les 6 semaines 1,25 mg de bévacizumab ou un placebo pendant les 6 premiers mois. À l'issue de ces 6 mois, tous les patients recevaient l'anti-VEGF toutes les 6 semaines jusqu'à 12 mois. À 1 an, le gain moyen d'acuité visuelle était de 16 lettres dans le groupe bévacizumab/bévacizumab contre 4,6 lettres dans le groupe placebo/bévacizumab.

L'efficacité du ranibizumab a été démontrée grâce à l'étude CRUISE, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle sur 392 yeux [9]. Les 6 premiers mois, les patients étaient randomisés dans trois groupes : 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumab mensuel et un groupe placebo. Les 6 mois suivants le groupe contrôle était traité, comme les deux autres, avec du ranibizumab selon un mode PRN. À 6 mois, l'amélioration de l'acuité visuelle était respectivement de 12,7 et 14,9 lettres dans chaque groupe traité, et de 0,8 lettre dans le groupe placebo. À 1 an, l'amélioration moyenne de l'acuité visuelle était de 13,9 lettres dans les deux groupes traités contre 7,3 lettres dans le groupe placebo/ranibizumab. À 6 mois, environ 47 % des yeux dans les groupes traités gagnaient au moins 15 lettres contre 17 % dans le groupe placebo. À 1 an, la proportion reste la même pour les groupes traités, et elle passe à 33 % dans le groupe placebo/ranibizumab. Notons que lors du passage du traitement mensuel au traitement PRN, on constate une baisse d'acuité visuelle et la question s'est posée de savoir si en poursuivant le traitement mensuel pendant 1 an, l'acuité visuelle finale pouvait être meilleure.

Deux autres études ont été réalisées pour étudier le devenir à long terme des OMV traités par ranibizumab. L'étude HORIZON [10] a recruté 304 patients ayant complété l'étude CRUISE pour une année supplémentaire. Cette étude était ouverte, avec un seul bras, tous les patients recevant du ranibizumab. Les patients étaient revus au moins tous les 3 mois, et injectés si nécessaire. À 2 ans, 44 % des OVCR présentaient une disparition de l'OMV et parmi ceux-là, 78 % gagnaient au moins 15 lettres (64 % d'acuité

visuelle ≥ 20/40). En revanche, les 56 % restants ont nécessité six injections la deuxième année et seuls 33 % ont gagné au moins 15 lettres (28 % d'acuité visuelle ≥ 20/40).

L'étude RETAIN [11] a prolongé l'étude HORIZON pour deux années supplémentaires, mais seulement sur 32 patients. À 4 ans, seuls 44 % (14 patients) avaient une disparition de l'OMV, et parmi ceux-là, 64 % avaient une acuité visuelle égale ou supérieure à 20/40, et 71 % avaient eu leur dernière injection 2 ans auparavant. Seuls 27,8 % des patients avec OMV persistant avaient une acuité visuelle égale ou supérieure à 20/40. Cela signifie également que même avec une bonne récupération visuelle, certains nécessitent encore des injections de ranibizumab tout au long des quatre années.

Enfin l'étude SHORE a évalué le ranibizumab mensuel versus PRN entre les mois 7 et 15 pour les patients ayant obtenu une stabilisation de l'OMV après les sept premières injections mensuelles [12]. Cette étude montre qu'une fois la stabilisation obtenue, le PRN est aussi efficace que les injections mensuelles en termes d'acuité visuelle.

L'aflibercept a fait l'objet de deux études randomisées, multicentriques et en double aveugle versus placebo : COPERNICUS et GALILEO [13, 14]. Il s'agissait d'études sur 12 mois au cours desquelles tous les patients recevaient une injection d'aflibercept par mois les 6 premiers mois ou un placebo. Ensuite, dans COPERNICUS, les patients recevaient de l'aflibercept en PRN, et les patients du groupe contrôle pouvaient également être traités par aflibercept. Dans GALILEO, les patients restaient dans leur groupe d'origine, aflibercept ou placebo, mais avec la possibilité de recours au laser pour traiter les néovaisseaux rétinien à tout moment de l'étude.

Dans COPERNICUS, 55,3 % des patients gagnaient au moins 15 lettres contre 30,1 % dans le groupe contrôle à 12 mois. Mais à 2 ans [15], l'acuité visuelle obtenue au 12^e mois ne s'est pas maintenue pas dans le groupe aflibercept. Il est possible que le critère d'inclusion permettant d'inclure des patients ayant un OMV depuis 9 mois, c'est-à-dire relativement ancien, ait joué un rôle. L'espacement des contrôles tous les 3 mois pendant la deuxième année (comme dans HORIZON) peut aussi expliquer la baisse

visuelle. Enfin le groupe contrôle n'a jamais rattrapé le bénéfice visuel obtenu chez les patients traités d'emblée par aflibercept.

Dans GALILEO, à 1 an, 60 % des patients traités avaient amélioré leur acuité visuelle d'au moins 15 lettres, contre 32 % dans le groupe placebo, et la réduction d'épaisseur maculaire était respectivement de 423 µm et 219 µm dans les deux groupes. Ces résultats se maintiennent à 18 mois [16].

Traitement des occlusions de branche veineuse rétinienne par les anti-VEGF (tableau 9-6)

Une petite étude sur 20 sujets a étudié le pegaptanib dans les OBVR et a montré des résultats encourageants sur l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire [17]. Mais ces résultats n'ont pas été confirmés par des études plus larges.

L'efficacité du bévacizumab a été étudiée dans de nombreuses études, et de façon précoce dans l'utilisation des anti-VEGF. L'une des plus récentes, ouverte, sur 2 ans et avec un seul bras [18], montre un bénéfice réel des injections sur une série de 105 patients, et avec un nombre moyen d'injections très faible : $3,8 \pm 1,5$ injections sur les 2 ans. Russo et al. [19] ont également comparé le bévacizumab au traitement laser en grid sur 12 mois. Le gain d'acuité visuelle était de 15,5 lettres dans le groupe bévacizumab contre 10 lettres dans le groupe laser.

Le ranibizumab a été initialement évalué dans l'étude pivot BRAVO [20], étude multicentrique, randomisée et en double insu chez 397 patients sur 1 an. Les sujets étaient assignés dans trois groupes : 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumab mensuel et un groupe placebo pour les 6 premiers mois. Les 6 mois suivants, tous les patients étaient sous 0,5 mg de ranibizumab en PRN. À partir du 3^e mois, un traitement de recours par laser en grid était autorisé dans les trois groupes. À 6 mois, le gain d'acuité visuelle était de 16,6 lettres (0,3 mg) et 18,3 lettres (0,5 mg) contre 7,3 lettres dans le groupe contrôle. Le pourcentage de patients améliorant leur acuité visuelle d'au moins 15 lettres était

respectivement de 55 % et 61 % dans les groupes traités, contre 28,8 % dans le groupe placebo. À 1 an, l'amélioration était de 16,4 lettres (0,3 mg) et 18,3 lettres (0,5 mg) contre 12,1 lettres dans le groupe placebo/0,5 mg ranibizumab. Le pourcentage de patients améliorant leur acuité visuelle d'au moins 15 lettres était respectivement de 56 % (0,3 mg) et 60,3 % (0,5 mg) contre 43,9 % dans le groupe placebo/0,5 mg ranibizumab. Comme dans l'étude CRUISE, les patients traités présentaient une baisse d'acuité visuelle lors du passage du traitement mensuel en PRN. Une étude HORIZON pour les OBVR a été réalisée selon le même schéma que pour les OVCR [10]. À 2 ans, la moitié des patients avait une disparition de l'OMV avec une acuité visuelle égale ou supérieure à 20/40 dans 80 % des cas. L'autre moitié a nécessité une moyenne de trois injections dans l'année, mais là encore 80 % avaient une acuité visuelle égale ou supérieure à 20/40, probablement grâce à l'association à un traitement laser.

Une étude RETAIN a également été menée, sur 34 patients [11]. À 4 ans, 50 % des patients avaient une résolution de l'OMV, résolution obtenue dès la deuxième année pour 76 % d'entre eux, et 80 % avaient une acuité visuelle égale ou supérieure à 20/40.

Comme dans les OVCR, l'étude SHORE a montré l'absence de différence entre les traitements mensuels et PRN après stabilisation obtenue à partir du 7^e mois.

L'aflibercept a fait l'objet de l'étude VIBRANT, randomisée en double insu (aflibercept tous les mois versus laser en grid) sur 6 mois chez 183 patients [21] : 52,7 % des patients dans le groupe aflibercept avaient amélioré leur acuité visuelle d'au moins 15 lettres contre 26,7 % dans le groupe laser, et en moyenne le gain était respectivement de 17 et 6,9 lettres.

Utilisation des anti-VEGF en pratique dans les occlusions veineuses rétinienne

Au moment où nous rédigeons ce texte, seuls le ranibizumab et l'aflibercept ont l'AMM pour le traitement de l'OMV dans les

Tableau 9-6 – Études concernant les anti-VEGF pour les occlusions de branche veineuse rétinienne.

Étude	Molécule	Nombre d'yeux	Contrôle	Durée	Gain AV			Pourcentage d'yeux avec gain \geq 15 lettres		
					0,3/0,3 + 16,4	0,5/0,5 + 18,3	Placebo/0,5 + 12,1	0,3/0,3 56	0,5/0,5 60,3	Placebo/0,5 43,9
BRAVO [20]	Ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg	397	Placebo/ ranibizumab 0,5 Après 6 mois	12 mois	0,3/0,3 + 16,4	0,5/0,5 + 18,3	Placebo/0,5 + 12,1	0,3/0,3 56	0,5/0,5 60,3	Placebo/0,5 43,9
HORIZON-BRAVO [10]	Ranibizumab 0,5 mg Mois 12 à 24 \pm laser	205	–	24 mois	+ 14,9	+ 17,5	+ 15,6	50	60,3	51,5
RETAIN-BRVO [11]	Ranibizumab 0,5 mg	34	–	49 mois	+ 20,1			62		
SHORE-BRVO [12]	Ranibizumab 0,5 mg PRN versus mensuel Mois 7 à 15	115	–	15 mois	Mensuel + 18,7		PRN + 21,0	Mensuel 66,3		PRN 70,7
VIBRANT [21]	Aflibercept 2 mg	183	Laser en grid	6 mois	Aflibercept + 17		Laser + 6,9	Aflibercept 53	Laser 27	

afl : aflibercept ; AV : acuité visuelle ; béva : bévacizumab.



OVCR et OBVR pour le premier, et uniquement dans l'OVCR pour le second.

Même si des recommandations strictes concernant l'utilisation des anti-VEGF dans l'OMV ne sont pas établies, il n'en demeure pas moins qu'un consensus s'est fait autour de quelques règles :

- un OMV doit être traité le plus tôt possible. Toutes les études ont bien montré que les patients du groupe contrôle ne rattrapèrent jamais à 1 an l'acuité visuelle de ceux des groupes traités. Il ne faut donc plus attendre 3 ou 6 mois l'éventuelle résolution spontanée d'un OMV avant de traiter. Néanmoins, pour les OVR modérées, il est possible d'attendre quelques semaines après survenue de l'OMV pour vérifier quelle est la tendance évolutive et ne pas traiter une forme d'évolution spontanément favorable [22] ;

- le traitement initial comprend généralement des injections mensuelles (généralement trois) jusqu'à la résolution de l'OMV ou jusqu'à l'absence d'amélioration après deux ou trois injections. Dans ce cas, il faut modifier la molécule ou la classe thérapeutique ;

- après la phase de traitement initial, les deux schémas classiques, PRN (à la demande) ou « *treat and extend* » peuvent être utilisés. Cette deuxième phase de traitement peut être proposée d'emblée après la phase initiale ou bien seulement en cas de récurrence de l'OMV après la première série d'IVT. Dans le cas d'un suivi en « *treat and extend* », les intervalles entre chaque injection seront augmentés très graduellement, en général de 1 à 2 semaines à chaque fois selon la rapidité de réapparition de l'OMV. Dès la réapparition des signes d'OMV, il faudra raccourcir l'intervalle en conséquence. Il n'y a à ce jour qu'une étude rétrospective évaluant la méthode du « *treat and extend* » dans le traitement de l'OBVR avec le bécavizumab, montrant une efficacité égale au PRN avec une diminution du nombre de visites annuelles et du coût médical [23] ;

- les résultats qui montrent, après les 6 mois de traitement mensuel, l'équivalence entre poursuite des injections mensuelles et PRN rappellent la nécessité d'un contrôle mensuel. En effet, les études CRUISE, HORIZON et COPERNICUS montrent qu'un suivi tous les 3 mois n'est pas suffisant. Ce n'est qu'à partir de la deuxième année que l'on peut, en cas de stabilité, ne voir les patients que tous les 3 mois ;

- environ la moitié des patients nécessitent des injections d'anti-VEGF au long cours en raison de la persistance ou de la récurrence d'un OMV. Campochiaro [6] a bien montré que les injections répétées d'anti-VEGF ne majoraient pas les zones de non-perfusion rétinienne, mais il est cependant indispensable de rechercher en angiographie et de traiter au laser les zones ischémiques qui sont à l'origine non seulement des néovaisseaux, mais aussi de la production de VEGF et ainsi de la persistance de l'OMV ;

- dans le cas d'OBVR, une association de ranibizumab et de laser en grid est possible, le même jour éventuellement, mais il faudra commencer par l'injection de ranibizumab.

Conclusion

L'utilisation des anti-VEGF dans le traitement de l'OMV a considérablement amélioré le pronostic visuel des patients. Même si les

schémas thérapeutiques ne suivent pas actuellement des recommandations strictes, notamment en ce qui concerne le choix de la molécule en première intention, la prise en charge précoce est actuellement admise par tous.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Pe'er J, Folberg R, Itin A, et al. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 412-6.
- [2] Shima DT, Gougous A, Miller JW, et al. Cloning and mRNA expression of vascular endothelial growth factor in ischemic retinas of *Macaca fascicularis*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996 ; 37 : 1334-40.
- [3] Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular edema with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2011 ; 95 : 788-92.
- [4] Boyd Sr, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch* 2002 ; 120 : 1644-50.
- [5] Ehlers JP, Fekrat S. Retinal Vein Occlusion : beyond the acute event. *Surv Ophthalmol* 2011 ; 56 : 281-99.
- [6] Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 795-802.
- [7] Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Adamis AP, et al. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2009 ; 127 : 374-80.
- [8] Epstein DL, Algvere PV, Von Wendt G, et al. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 2587-91.
- [9] Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1124-33.
- [10] Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusion : long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 802-9.
- [11] Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab : the RETAIN study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 209-19.
- [12] Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, et al. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion : the SHORE study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 2432-42.
- [13] Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion : 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 155 : 429-37.
- [14] Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, et al. Intravitreal Aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion : one-year results of the phase 3 GALILEO study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 202-8.
- [15] Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1414-20.
- [16] Ogura Y, Roeder J, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion : 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 158 : 1032-8.
- [17] Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Gonzales CR. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 147-54.
- [18] Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2014 ; 98 : 195-9.
- [19] Russo V, Barone A, Conte E, et al. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2009 ; 29 : 511-5.
- [20] Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion : six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1102-12.
- [21] Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion : the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 538-44.
- [22] Girmens JF, Glacet-Bernard A, Korjikian L, et al. Prise en charge de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne. *J Fr Ophtalmol* 2015 ; 38 : 253-63.
- [23] Rush Rb, Simunovic MP, Aragon AV 2nd, Ysasaga JE. Treat and extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014 ; 45 : 212-6.

TRAITEMENT PAR PHOTOCOAGULATION AU LASER

K. ANGIOI-DUPREZ, F. TRÉCHOT, J.-B. CONART

L'essentiel

- Le traitement de l'œdème maculaire lié aux OVR a évolué depuis les premières études de référence.
- Pour les OBV, la grille maculaire a longtemps été la référence. Les injections d'anti-VEGF semblent actuellement apporter une meilleure amélioration visuelle mais les résultats avec un suivi plus long de 2 à 3 ans sont nécessaires avant de conclure définitivement.
- Pour les OVCR, il n'y a pas d'indication de traitement par grille maculaire. Les traitements par injections d'anti-VEGF ou de corticoïdes sont les traitements de première intention.
- Le traitement par laser focal peut être proposé pour des anomalies de type dilatations anévrismales de grande taille survenant au long cours.
- Dans les OBV comme dans les OVCR, la récurrence de l'OMV doit faire rechercher des territoires de non-perfusion en périphérie rétinienne, dont le traitement au laser pourrait peut-être être bénéfique pour l'évolution de l'œdème.

Grid maculaire dans les occlusions de branche veineuse rétinienne

La prise en charge de l'œdème maculaire (OM) lié à une occlusion de branche veineuse rétinienne a bénéficié des résultats de l'étude Branch Vein Occlusion Study (BVOS). Cette étude avait pour but d'analyser le rôle du laser dans la prévention de la néovascularisation et de l'hémorragie vitréenne et dans l'amélioration de l'acuité visuelle dans le cadre de l'œdème maculaire [1, 2]. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration de l'acuité visuelle chez les patients traités par photocoagulation en grille (ou grid) maculaire. Un traitement par laser est donc indiqué devant un œdème persistant au moins 3 mois après le début d'une OBVR, et après résorption des hémorragies maculaires, quand l'acuité visuelle est inférieure à 5/10. Le traitement par grille est devenu et reste le traitement de référence de l'œdème maculaire des OBVR. Son mode d'action est mal connu et plusieurs hypothèses ont été avancées, telles une amélioration de l'oxygénation rétinienne, une amélioration de la résorption du liquide intrarétinien vers la choroïde [3, 4].

Les modalités de réalisation du traitement sont les suivantes (tableau 9-7) : les impacts doivent être de petite taille (100 μ de diamètre), d'une faible durée (0,10 s) et d'une faible intensité pour éviter un surdosage et une destruction de toutes les couches de la rétine et la perception par le patient de microscotomes dans son champ de vision central. Il convient de respecter un espace d'au moins 100 μ entre les impacts pour éviter l'apparition de zones atrophiques liées à l'élargissement des cicatrices des impacts, elles aussi génératrices de scotomes potentiellement gênants pour les patients. Comme dans tous les cas de photocoagulation du pôle postérieur, il est prudent de rester à distance de la fovéola et de respecter une zone centrale d'environ un diamètre papillaire (fig. 9-62). À ce titre, il faut être très prudent avec l'utilisation des procédures automatisées des lasers multispot. L'autofluorescence est un bon moyen pour localiser les impacts une fois ceux-ci réalisés car ils doivent rester à la limite du visible à l'examen simple du fond d'œil. De plus, il faut toujours garder à l'esprit le risque de survenue d'une néovascularisation choroïdienne qui peut survenir secondairement à un traitement par laser et ceci en particulier chez les personnes âgées [5].

Malgré un traitement bien conduit, les récurrences de l'œdème ne sont pas rares et un nouveau traitement aboutit inévitablement à plus de cicatrices. Certains auteurs proposent la réalisation d'un traitement à faible dose (*subthreshold micropulse photocoagulation*) qui semble permettre d'obtenir un contrôle de l'œdème maculaire en limitant le risque de séquelles anatomiques [6, 7]. Les

Tableau 9-7 – Caractéristiques de la photocoagulation au laser dans les OBVR.

	Grid maculaire	Traitement direct d'un gros micro-anévrisme
Diamètre des impacts	100 μ	100 μ
Durée	$\leq 0,1$ s	0,5 à 1 s (si le patient est immobile)
Espace entre les impacts	100 à 150 μ	Confluents et répétés sur la même zone si besoin
Puissance	La plus faible possible, suffisante pour donner un discret blanchiment de la rétine (jaune chamois)	Assez forte pour obtenir le blanchiment et la rétraction de la paroi du micro-anévrisme
Zone traitée	Zone de l'œdème maculaire en restant à distance de la fovéa (respecter une zone centrale d'une surface papillaire)	Toute la surface occupée par le macro-anévrisme

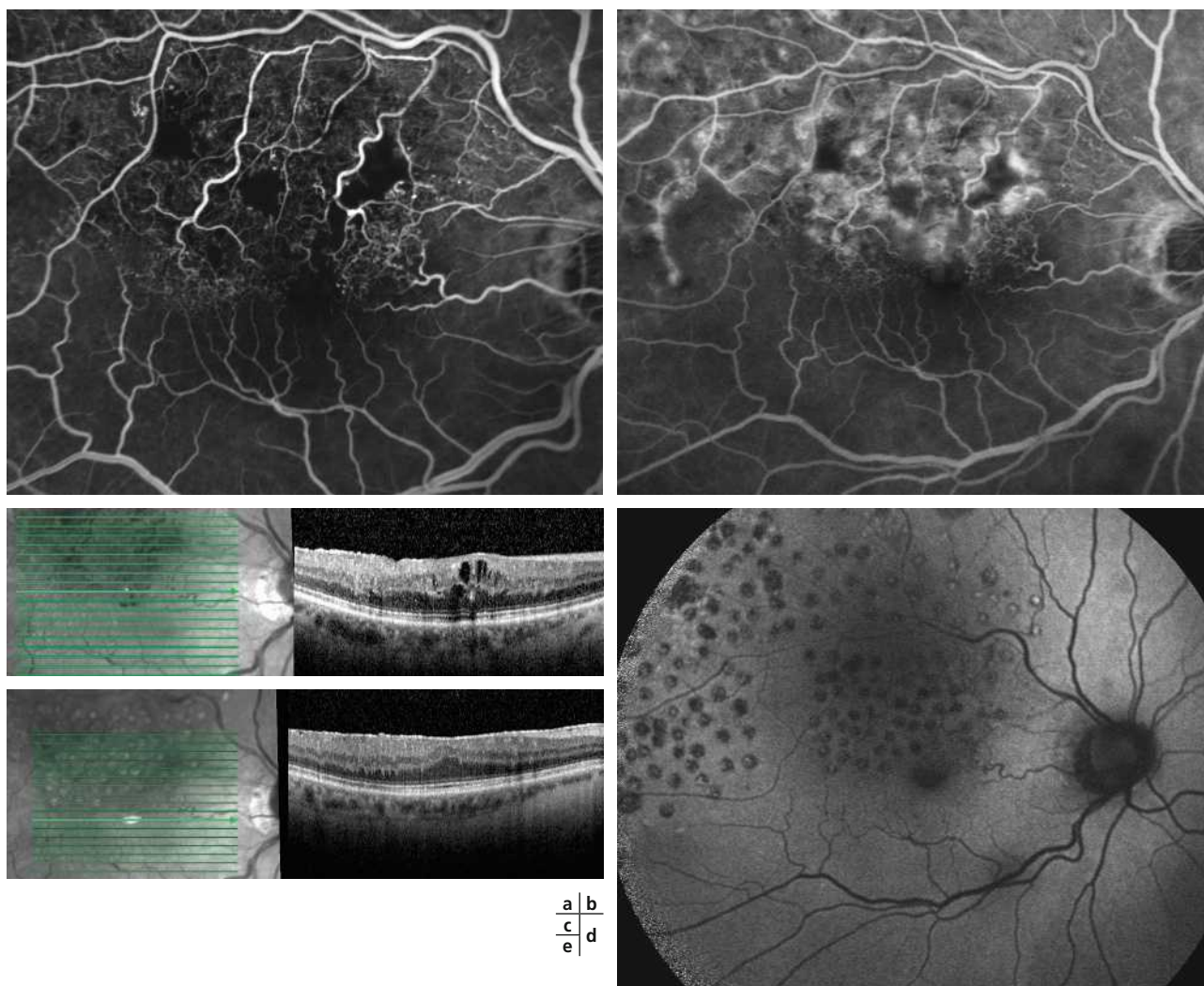


Fig. 9-62 OBVR mixte chez un homme de 62 ans.

Après une première injection d'Ozurdex® et le traitement de la périphérie rétinienne non perfusée, une récurrence de l'OMV apparaît et fait chuter l'acuité visuelle de 8/10-P2 à 5/10-P3. L'angiographie à la fluorescéine montre au temps précoce (a) la présence de petits territoires de non-perfusion au pôle postérieur. La diffusion de colorant remplissant les logettes cystoïdes est bien visible aux temps tardifs (b). Sur l'OCT (c), des petites logettes sont réapparues dans la partie supérieure de la macula, avec augmentation de l'épaisseur centrale à 365 μ . Un traitement en grille maculaire est réalisé devant cette récurrence de l'OMV combinée à une deuxième injection d'Ozurdex® ; le laser a lieu 2 mois après la deuxième injection ; les impacts sont de petite taille (100 μ), espacés, recouvrant la zone de diffusion sans empiéter dans les 1 000 μ centraux (d). Quatre mois après le traitement au laser, l'OMV a régressé ; une fine membrane épirétinienne est visible (e).

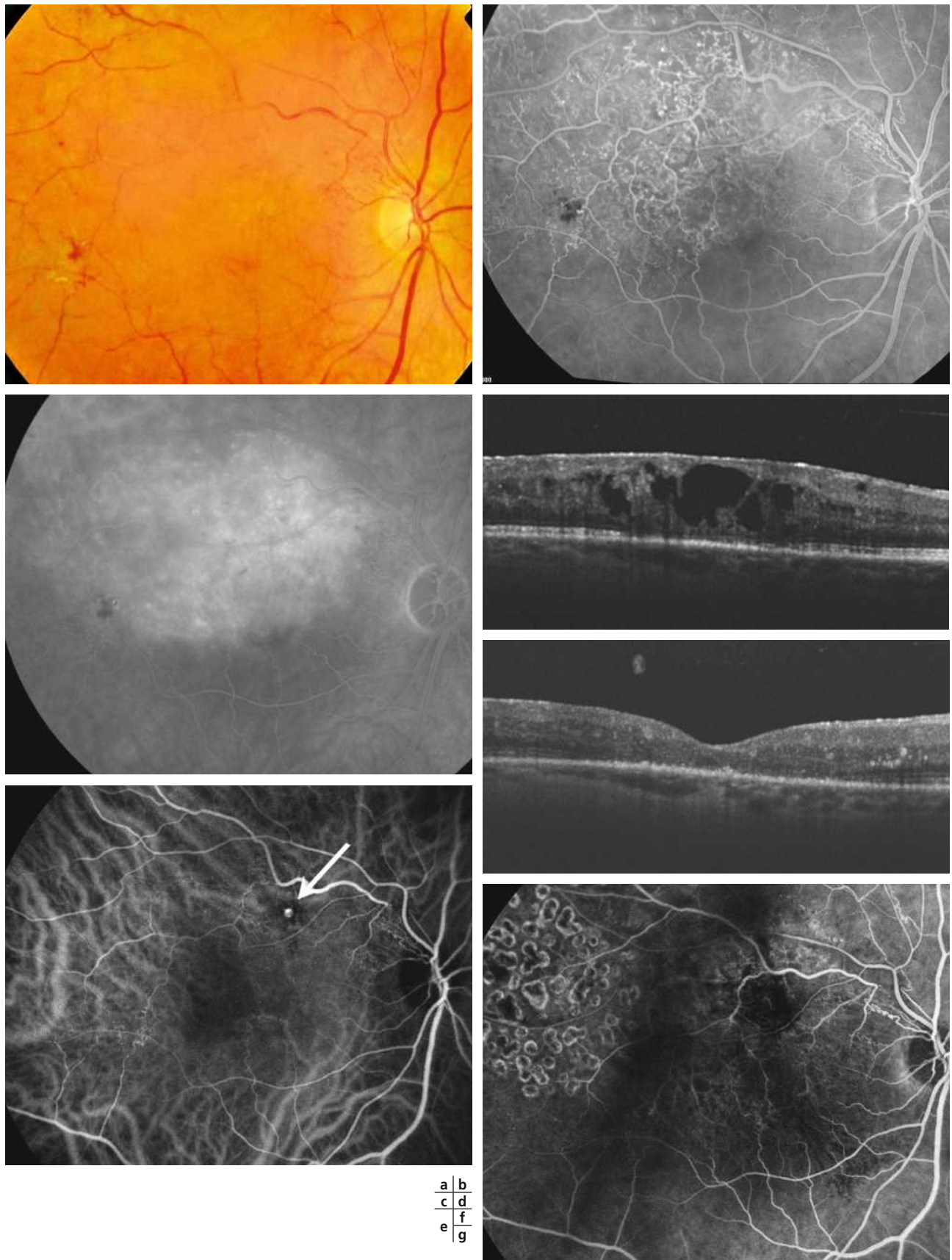
(Remerciements au Dr Agnès Glacet-Bernard.)

résultats des premières études de ce type de traitement semblent montrer des résultats anatomiques et fonctionnels intéressants mais doivent être confirmés par de plus grandes séries et un suivi prolongé. De même, leurs résultats doivent être comparés à ceux des injections intravitréennes.

En effet, l'apparition des traitements par injections intravitréennes de corticoïdes et d'anti-VEGF a considérablement modifié la prise en charge de cette pathologie ; les résultats au long cours détermineront les traitements de référence et des modalités de passage de l'un à l'autre traitement ou des associations permettant d'optimiser les résultats fonctionnels [8–13]. Deux études ont comparé frontalement l'efficacité du laser en grille maculaire et des anti-VEGF dans le traitement de l'œdème maculaire des OBVR, l'étude BRIGHTER (laser versus ranibizumab) et l'étude VIBRANT (laser versus aflibercept) [14, 15]. Ces deux études concluent à une meilleure efficacité des injections intravitréennes d'anti-VEGF en termes d'acuité visuelle, mais leur recul est encore limité, de l'ordre de 6 mois. Par conséquent, il faudra attendre les résultats sur des durées plus longues avant de conclure définitivement à la supériorité des anti-VEGF.

Grid maculaire dans les occlusions de la veine centrale de la rétine

Dans les années 1990, l'efficacité du traitement par laser dans la rétinopathie diabétique et les OBVR ont incité à la mise en œuvre d'études dans le cadre des OVCR [16]. Certaines études révélaient que le traitement par grille maculaire en cas d'OM avait montré une régression au moins partielle de l'œdème, mais assez peu de résultats sur le plan de l'amélioration de l'acuité visuelle. Certains facteurs de meilleurs résultats avaient été identifiés, une acuité visuelle supérieure ou égale à 1/10, le jeune âge, l'absence d'ischémie maculaire et de remaniements pigmentaires centromaculaires. La CVOS avait pour but de rechercher non seulement l'intérêt d'une photocoagulation panrétinienne (PPR) préventive dans les formes ischémiques mais aussi l'intérêt



a	b
c	d
e	f
	g

Fig. 9-63 OMV persistant 18 mois après l'apparition d'une OBV chez une femme de 73 ans.

Sur le cliché couleur (a), les hémorragies ont presque totalement disparu sauf dans la région du raphé horizontal (circulation de suppléance). L'angiographie à la fluorescéine (b, c) retrouve une raréfaction des capillaires avec diffusion abondante de colorant, responsable de l'augmentation d'épaisseur de la macula sur l'OCT (d). L'angiographie au vert d'Infracyanine® permet d'identifier une dilatation macro-anévrismale (flèche) au sein de la zone de diffusion (e). Après traitement direct du macro-anévrisme combiné au traitement de la périphérie rétinienne ischémique, l'OMV a disparu sur l'OCT (f) et sur l'angiographie ; une cicatrice hypofluorescente remplace le macro-anévrisme (g). (Remerciements au Dr Agnès Glacet-Bernard et au Dr Alain Zourdani.)



d'un traitement par une grille maculaire en cas d'œdème maculaire persistant après une OVCR [17]. Même si de meilleures réponses au traitement ont été observées chez les patients de moins de 60 ans, les conclusions de cette étude n'ont pas permis de mettre en évidence un intérêt fonctionnel à ce traitement, contrairement au cas des œdèmes des OBVR. C'est la raison pour laquelle il n'a pas été recommandé dans le cas des OVCR. De plus, depuis quelques années, l'avènement des traitements par injections intravitréennes de corticoïdes ou d'anti-VEGF ont considérablement modifié la prise en charge de ces œdèmes maculaires [18] et il ne persiste pas d'indication de traitement par grille maculaire sauf dans des formes très particulières.

Traitement focal des anomalies microvasculaires

Il existe certaines formes cliniques atypiques d'œdème maculaire, liées au remodelage vasculaire qui survient à moyen et long terme après à une OBVR ou plus rarement une OVCR.

Dans certains cas, il peut exister des dilatations capillaires micro-anévrismales dont la taille peut atteindre celle d'un macro-anévrisme, mieux identifiées sur les clichés d'angiographie au vert d'indocyanine, en comparaison à l'angiographie à la fluorescéine ou à l'OCT (fig. 9-63, voir aussi fig. 9-31). Lorsque la diffusion est importante, un traitement par laser sélectif des lésions de type macro-anévrisme est recommandé. Le but du traitement est l'occlusion du macro-anévrisme. Pour cela, il faut envisager de petits impacts de 100 µ de diamètre, de durée plus longue (0,1 à 0,5 s si le patient est bien immobile) à une puissance suffisante pour observer une modification de la coloration de la lésion (souvent, la paroi du macro-anévrisme blanchit et se rétracte, puissance de 100 à 200 mW). Si la photocoagulation directe n'est pas possible en raison de la proximité de la zone fovéolaire, il peut être utile d'y associer une grille dans la zone adjacente. Le résultat est différé et un contrôle doit être effectué 3 à 4 mois après le traitement, permettant non seulement d'évaluer son efficacité en vérifiant la réduction de l'œdème mais aussi de contrôler qu'il n'existe pas de nouvelles lésions [19, 20].

Chez certains patients, il peut exister un œdème maculaire ancien associé à une réaction exsudative majeure autour de l'œdème. Ces patients pourraient alors bénéficier d'un traitement par laser focal en grille des territoires œdémateux, associé éventuellement au traitement direct de dilatations micro-anévrismales. Comme dans le cas précédent, un contrôle différé de plusieurs mois sera réalisé car la régression de l'œdème et des exsudats est très lente.

Rôle possible du traitement au laser de l'ischémie périphérique dans le traitement de l'œdème maculaire des occlusions veineuses

Certains auteurs ont par ailleurs proposé la réalisation d'une photocoagulation panrétinienne comme traitement adjuvant de l'OM. En effet, la rétine ischémique produit du VEGF qui favorise l'apparition et la persistance de l'œdème. Par conséquent, sa destruction par la photo-

coagulation au laser permettrait de favoriser la régression de l'œdème. L'étude de Spaide en 2013 portant sur dix patients atteints d'OVCR a comparé la fréquence des injections de ranibizumab pendant 6 mois avant et 6 mois après photocoagulation des territoires ischémiques périphériques [21]. Aucune différence significative en termes d'acuité visuelle et de nombre d'injections n'a été mise en évidence (même s'il existait une tendance à moins d'injections dans le groupe traité aussi par laser). Par contre, l'étude de Rehaket et al. publiée en 2014 qui comparait deux groupes de patients atteints d'OVCR (un groupe ranibizumab seul versus un groupe ranibizumab plus laser périphérique) a montré une amélioration de l'acuité visuelle chez les patients qui ont bénéficié d'une photocoagulation des territoires de non-perfusion, mais la différence n'était pas statistiquement significative [22]. Ces deux études comportent de très petits effectifs, et une étude plus large serait nécessaire pour établir de manière plus claire le rôle du traitement au laser de la périphérie rétinienne dans l'évolution de l'OMV.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1986 ; 104 : 34-41.
- [2] Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984 ; 98 : 271-82.
- [3] Amasson A, Stefansson E. Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 877-9.
- [4] Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Strommer K, et al. Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferativemicroangiopathy in miniature pigs. *Ophthalmology* 1990 ; 97 : 1329-33.
- [5] Glacet-Bernard A, Coscas G. Traitement par photocoagulation au laser. In : Glacet-Bernard A, Coscas G, Pournaras CJ. Occlusions veineuses rétiniennes. Rapport du Bulletin des Sociétés d'ophtalmologie de France ; 2011, p. 251-66.
- [6] Battaglia Parodi M, Iacono P, Bandello F. Subthreshold grid laser versus intravitreal bevacizumab as second-line therapy for macular edema in branch retinal vein occlusion recurring after conventional grid laser treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 ; 253 : 1647-51.
- [7] Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S, et al. Subthreshold micropulse photocoagulation for persistent macular edema secondary to branch retinal vein occlusion including best-corrected visual acuity greater than 20/40. *J Ophthalmol* 2014 ; 2014 : 251257.
- [8] Salinas-Alamán A, Zarranz-Ventura J, Caire González-Jauregui JM, et al. Intravitreal bevacizumab associated with grid laser photocoagulation in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2011 ; 21 : 4-9.
- [9] Donati S, Barosi P, Bianchi M, et al. Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2012 ; 22 : 607-14.
- [10] Leitritz MA, Gelissen F, Ziemssen F, et al. Grid laser photocoagulation for macular edema due to branch retinal vein occlusion in the age of bevacizumab ? Results of a prospective study with crossover design. *Br J Ophthalmol* 2013 ; 97 : 215-9.
- [11] Azad SV, Salman A, Mahajan D, et al. Comparative evaluation between ranibizumab combined with laser and bevacizumab combined with laser versus laser alone for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2014 ; 21 : 296-301.
- [12] Tan MH, McAllister IL, Gillies ME, et al. Randomized controlled trial of intravitreal ranibizumab versus standard grid laser for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157 : 237-47.
- [13] Pichi F, Specchia C, Vitale L, et al. Combination therapy with dexamethasone intravitreal implant and macular grid laser in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157 : 607-15.
- [14] Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion : the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 538-44.
- [15] Gerding H, Boscia F, Mones JM, et al. Ranibizumab ± adjunctive laser vs laser in patients with visual impairment due to macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO) : design and baseline characteristics of the BRIGHTER study. *Poster. IOVS* 2014 ; 55 : 607.
- [16] Hayrey SS, Klugman MR, Podhajsky P, et al. Argon laser photocoagulation in ischemic central vein occlusion. A ten-year study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983 ; 228 : 236-9.
- [17] The central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation in ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 1434-44.
- [18] Shah NJ, Shah UN. Long-term effect of early intervention with single intravitreal injection of bevacizumab followed by panretinal and macular grid photocoagulation in central retinal vein occlusion (CRVO) with macular edema : a pilot study. *Eye (Lond)* 2011 ; 25 : 239-44.
- [19] BattagliaParodi M, Blondel E, Ravalico G. Capillary microaneurysms in central vein occlusion. *Ophthalmologica* 1995 ; 209 : 248-50.
- [20] Bourhis A, Girmens JF, Boni S, et al. Imaging of macroaneurysm occurring during retinal vein occlusion and diabetic retinopathy by indocyanine green angiography and high resolution optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010 ; 248 : 161-6.
- [21] Spaide RF. Prospective study of peripheral panretinal photocoagulation of areas of nonperfusion in central retinal vein occlusion. *Retina* 2013 ; 33 : 56-62.
- [22] Rehak M, Tilgner E, Franke A, et al. Early peripheral laser photocoagulation of non-perfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (results of a proof of concept study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 ; 252 : 745-52.

TRAITEMENTS À VISÉE VASCULAIRE – HÉMODILUTION

A. GLACET-BERNARD

L'essentiel

- ▶ Il n'existe pas de consensus sur les indications des traitements médicaux dans les OVR, et peu d'études contrôlées sont disponibles.
- ▶ Parmi ces traitements étiologiques, les correcteurs rhéologiques et surtout l'hémodilution ont démontré des résultats positifs dans les OVR au cours d'études prospectives randomisées.
- ▶ En améliorant globalement le pronostic de l'OVR, l'œdème maculaire est aussi diminué par ces traitements, et le recours à un traitement symptomatique de l'œdème est moins souvent nécessaire.
- ▶ Cependant, les récentes modifications des indications des hydroxyéthylamidons mettent un frein à la pratique de l'hémodilution selon ses protocoles habituels dans les OVR.

Les traitements à visée vasculaire sont encore appelés traitements étiologiques, car ils visent à traiter le ralentissement circulatoire et restaurer les conditions d'un débit sanguin rétinien plus proche de la normale pour limiter les effets de l'occlusion veineuse et en particulier l'œdème maculaire (OMV). Ces derniers englobent les traitements médicaux incluant l'hémodilution et les approches chirurgicales de décompression vasculaires (voir plus loin « Chirurgie dans l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétinienne »).

résorption de l'OMV et sur l'acuité visuelle mais il existait un effet rebond à l'arrêt du traitement. De plus, l'administration prolongée de corticoïdes chez des patients âgés ayant un terrain vasculaire était délétère sur le plan vasculaire. Un consensus s'est ainsi formé pour ne pas recommander ce traitement dans les OVR, à l'exception de certaines formes survenant chez des sujets jeunes au lit vasculaire sain quand une origine inflammatoire pouvait être suspectée [7]. La possibilité d'une corticothérapie locale par injection de l'implant de dexaméthasone a totalement remplacé cette prescription par voie générale.

Traitements médicaux à visée vasculaire

Peu d'études ont été consacrées à étudier les traitements à visée vasculaire dans les OVR. En ce qui concerne les anti-agrégants plaquettaires et les anticoagulants, aucune étude n'a démontré une efficacité de ces traitements dans les OVR [1–3] ; à l'inverse, Hayreh a récemment montré que les patients prenant ces traitements au cours d'une OVR avaient un moins bon pronostic visuel, possiblement en raison d'un risque accru d'hémorragies, connues pour leur effet délétère sur la vision [4].

Les fibrinolytiques avaient montré une certaine efficacité, mais leur utilisation n'est pas recommandée dans les OVR en raison du risque vital par hémorragie massive chez des personnes souvent âgées ayant un terrain cardiovasculaire [5–7].

Les correcteurs rhéologiques (troxérutine et pentoxifylline) ont une place à part, car ils sont les seuls à avoir montré des résultats positifs dans les études randomisées [8–10]. Toutefois, le caractère monocentrique des études et l'absence de confirmation par des études de plus grande ampleur expliquent sans doute l'absence de consensus sur ces traitements. En 1994, l'étude randomisée et contrôlée en double insu sur la troxérutine avait montré que les patients traités par 7 g/jour pendant 4 mois avaient moins d'œdème maculaire à la fin du suivi que les patients du groupe placebo ; on observait également dans le groupe traité une meilleure acuité visuelle et moins de conversion en forme ischémique [8].

En dehors des traitements à visée vasculaire, et avant l'ère des injections intravitréennes, la corticothérapie par voie générale a longtemps été proposée dans certaines formes ayant une composante œdémateuse marquée, ou parfois en cas d'œdème maculaire persistant. Ce traitement avait montré une efficacité sur la

Hémodilution

Ce traitement étiologique permet, en diminuant de manière drastique la viscosité sanguine, d'accélérer le débit circulatoire dans les vaisseaux rétiens et de rompre le cercle vicieux de la stase présente lors de la plupart des OVR [9, 11–15]. Ce traitement est appliqué à la phase aiguë des OVR, et la précocité du traitement a été démontrée comme étant un facteur pronostique important [16]. Seul Peduzzi avait proposé en 1985 d'appliquer ce traitement plusieurs mois après le début de l'OVR en cas d'OMV persistant [17], attitude qui n'a pas été suivie par la majorité des auteurs.

Néanmoins, des études récentes sur l'hémodilution se sont intéressées à l'effet sur l'OMV, en comparant l'hémodilution par soustraction de sang total ou par érythrocytaphérèse au traitement symptomatique de l'OMV par anti-VEGF [18, 19].

L'étude RAVO est une étude allemande prospective, randomisée, multicentrique, concernant 58 patients présentant une OVCR récente (moins de 8 semaines). Elle comparait un groupe de patients traités par hémodilution isovolémique (technique manuelle de soustraction de sang total) et un deuxième groupe traité conjointement par hémodilution et trois injections mensuelles de ranibizumab [18]. À partir du 3^e mois, les deux groupes pouvaient recevoir un traitement par IVT de ranibizumab à la demande (PRN). Les résultats à 1 an étaient identiques dans les deux groupes en termes d'acuité visuelle et d'épaisseur maculaire. Le nombre d'IVT était moins important dans le groupe hémodilution seule et 30 % des patients de ce groupe n'ont eu besoin d'aucune IVT.

L'étude CHIC-3 est une étude française prospective, randomisée, multicentrique portant sur 44 patients présentant une OVCR récente (moins de 1 mois) et comparant trois groupes de traite-



ment : hémodilution seule (technique automatisée par érythrocytaphérèse), IVT de ranibizumab (trois IVT mensuelles suivies d'un PRN), et les deux traitements combinés [19]. À 1 et 2 mois, l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire étaient rapidement améliorées de manière significative dans les deux groupes traités par ranibizumab, mais après un suivi de 6 mois, il n'existait pas de différence significative sur ces critères entre les trois groupes. Le groupe ayant reçu les deux traitements avait des résultats légèrement supérieurs au groupe hémodilution seule mais sans différence significative. Dans les deux groupes traités par IVT, certains effets secondaires observés pouvaient avoir un lien avec le traitement : une cataracte iatrogène, une suspicion d'accident vasculaire cérébral, un cas de rubéose irienne à l'arrêt des IVT, deux hémorragies intravitréennes.

Ces deux études convergent sur le fait que la prise en charge précoce par hémodilution ou IVT de ranibizumab donne le même résultat final, avec une diminution du nombre d'IVT et de leurs complications potentielles en cas de traitement par hémodilution. De plus, ces études montrent qu'il n'y a pas de perte de chance à démarrer le traitement par IVT d'anti-VEGF après une période de 1 à 2 mois.

Le traitement par hémodilution garde donc une place de choix lorsque le patient est vu à un stade très précoce, notamment chez les hommes jeunes qui correspondent au sous-groupe de patients les plus améliorés par cette modalité thérapeutique et en dehors des contre-indications classiques (diabète, pathologie cardiorespiratoire mal équilibrée, etc.). Cependant, les récentes modifications des indications des hydroxyéthylamidons depuis 2014 complexifient et limitent la pratique de l'hémodilution selon ses protocoles habituels dans les OVR.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK, et al. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990 ; 110 : 118-23.
- [2] Ducos de Lahitte G, Quintyn JC, Leparmentier A, Mathis A. Occlusions veineuses rétinienne survenant chez des patients traités par anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires. À propos de 5 cas. *J Fr Ophtalmol* 2007 ; 30 : 145-49.
- [3] Browning DJ, Fraser CM. Retinal vein occlusions in patients taking warfarin. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 1196-200.
- [4] Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of anti-platelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 1603-11.
- [5] Hattenbach LO, Friedrich Arndt C, Lerche R, et al. Retinal vein occlusion and low-dose fibrinolytic therapy (R.O.L.F.) : a prospective, randomized, controlled multicenter study of low-dose recombinant tissue plasminogen activator versus hemodilution in retinal vein occlusion. *Retina* 2009 ; 29 : 932-40.
- [6] Coscas G, Soubrane G. Anticoagulants et fibrinolytiques (urokinase) dans les occlusions veineuses rétinienne : résultats initiaux d'une étude randomisée. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1978 ; 78 : 737-42.
- [7] Kohner EM, Laatikainen L, Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983 ; 90 : 484-7.
- [8] Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am J Ophthalmol* 1994 ; 118 : 421-9.
- [9] Wolf S, Arend O, Bertram B, et al. Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994 ; 32 : 33-9.
- [10] De Sanctis MT, Cesarone MR, Belcaro G, et al. Treatment of retinal vein thrombosis with pentoxifylline : a controlled, randomized trial. *Angiology* 2002 ; 53 Suppl 1 : S35-8.
- [11] Wiederholt M, Leonhardt H, Schmid-Schonbein H, Hager H. Treatment of central retinal venous and arterial occlusion by isovolemic hemodilution. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1980 ; 177 : 157-64.
- [12] Hansen LL, Wiek J, Wiederholt M. A randomised prospective study of treatment of non-ischaemic central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol* 1989 ; 73 : 895-9.
- [13] Chen HC, Wiek J, Gupta A, et al. Effect of isovolaemic haemodilution on visual outcome in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1998 ; 82 : 162-7.
- [14] Glacet-Bernard A, Atassi M, Fardeau C, et al. Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multicenter randomized controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 ; 249 : 505-12.
- [15] Chiquet C, Tonini M, Drillat P, et al. Choroidal blood flow after isovolemic hemodilution in an eye with retinal vein occlusion and the contralateral healthy eye. *Retina* 2010 ; 30 : 275-80.
- [16] Dhalluin JF, Glacet-Bernard A, Lelong F, et al. Traitement par hémodilution isovolaémique des occlusions de la veine centrale de la rétine récentes. *Ophtalmologie* 1998 ; 12 : 442-5.
- [17] Peduzzi M, Debbia A, Stacca R, et al. Central retinal vein occlusion, effect of isovolemic hemodilution as an adjunctive therapy. In : Brancato R, Coscas G, Lumbroso B. Eds. *Retinal diseases 2*. Amsterdam : Kugler and Ghedini ; 1987, p. 89-96.
- [18] Kreutzer TC, Wolf A, Dirisamer M, et al. Intravitreal ranibizumab versus isovolemic hemodilution in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion : twelve-month results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Ophthalmologica* 2015 ; 233 : 8-17.
- [19] Graber M, Glacet-Bernard A, Massamba N, et al. Prise en charge précoce des occlusions de la veine centrale de la rétine par ranibizumab et/ou hémodilution. *J Fr Ophtalmol* 2015, sous presse.

CHIRURGIE DANS L'ŒDÈME MACULAIRE DES OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES

F. BECQUET

L'essentiel

- Plusieurs approches chirurgicales ont été proposées dans le traitement des OMV.
- Les techniques visant à lever l'obstacle à la circulation veineuse (adventicectomie, neurotomie optique radiaire ou thrombolyse intravasculaire) ont été abandonnées.
- La vitrectomie (associée ou non au pelage de la limitante interne) garde une indication dans le traitement de l'OMV. Elle serait d'efficacité plus durable que les traitements pharmacologiques, mais aucune étude prospective multicentrique randomisée n'a confirmé, à ce jour, cette impression.

En 1988, Osterloh et Charles [1] ont été les premiers à offrir une alternative thérapeutique chirurgicale à la photocoagulation en proposant une décompression dans l'occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) responsable d'un œdème maculaire (OM) persistant. Progressivement, de nombreuses procédures chirurgi-

cales ont été préconisées dans les occlusions veineuses rétinienne (OVR), particulièrement au début des années 2000, juste avant l'avènement des injections intravitréennes (IVT) de corticoïdes et d'anti-VEGF qui ont relégué au second plan la chirurgie dans cette indication.

I Vitrectomie

■ POUR L'ŒDÈME MACULAIRE CHRONIQUE

L'idée de réduire l'OM en ôtant le vitré est née à la suite des travaux de Nasrallah [2] et Hikishi [3] montrant une relation entre l'aspect incomplet du décollement postérieur du vitré (DPV) et la présence d'un œdème maculaire. Ce sont des équipes japonaises qui ont publié les premières des résultats favorables du traitement de l'OM des OVR (OMV) par vitrectomie et détachement de la hyaloïde postérieure. Les meilleurs résultats postopératoires étaient obtenus lorsque la durée d'évolution était plus courte (moins de 12 mois) et quand l'acuité visuelle préopératoire était la meilleure [4, 5]. Par la suite, de nombreuses publications, généralement rétrospectives et sans groupe contrôle, sont venues confirmer l'amélioration de l'OMV après vitrectomie associée fréquemment au décollement du vitré et au pelage de la limitante interne (LI) (fig. 9-64) [6–8]. Une amélioration fonctionnelle (2/10° en moyenne) accompagne habituellement la régression de l'OMV, mais pas toujours. À long terme, l'effet positif de la chirurgie est rapporté dans plusieurs études [6, 8], avec une efficacité sur l'acuité visuelle et sur l'épaisseur maculaire pendant plus de 5 ans [6].

RÔLE DE LA VITRECTOMIE

Les mécanismes invoqués pour expliquer l'effet positif de la vitrectomie sont de trois ordres : rôle mécanique du décollement de la hyaloïde postérieure, amélioration de l'oxygénation de la rétine, et suppression de facteurs présents dans la cavité vitréenne et pouvant induire angiogenèse et inflammation. Pour certains auteurs, la hyaloïde postérieure serait particulièrement épaissie et adhérente à la rétine maculaire. Son ablation libérerait la rétine et ses vaisseaux d'un carcan et favoriserait la résorption de l'OM. Ainsi, les patients qui bénéficient le plus de la vitrectomie sont ceux qui au départ n'ont pas de DPV [3,



Fig. 9-64 Vue peropératoire en vitrectomie 2 voies à la lampe à fente d'un pelage de la limitante interne pour un œdème maculaire chronique secondaire à une OVCR.

9]. La vitrectomie avec pelage de la hyaloïde postérieure et des tissus épirétiens éventuels (membrane épimaculaire et/ou limitante interne pathologique) permettrait une meilleure diffusion de l'oxygène à la rétine maculaire, à partir du segment antérieur et éventuellement des zones de rétine bien vascularisées adjacentes [10]. L'élévation de la tension en oxygène dans la rétine interne provoquerait une vasoconstriction artériolaire diminuant la pression hydrostatique dans les capillaires et les veinules, permettant ainsi la résorption de l'OMV. Enfin, la vitrectomie permettrait de réduire le taux de VEGF intravitréen [11], taux qui semble être corrélé avec le pronostic visuel et avec les modifications éventuelles de l'OMV après la vitrectomie [12].

L'action positive de la vitrectomie semble durable et différente de celle des IVT [6]. La combinaison de cette chirurgie avec les IVT de stéroïdes pourrait permettre une action plus rapide et plus durable sur la résorption de l'OMV [8]. Néanmoins, même avec ce traitement combiné, la récurrence de l'OM est fréquente (59 % dans l'étude de Tsujikawa et al. [13]) et l'effet bénéfique à long terme de cette association thérapeutique reste à prouver. De plus, il faut garder à l'esprit que la vitrectomie va modifier définitivement la pharmacocinétique des molécules injectées en intravitréen, réduisant leur demi-vie dans la cavité vitréenne et éventuellement leur efficacité.

RÔLE DU PELAGE DE LA LIMITANTE INTERNE

L'ablation de la LI maculaire semble améliorer les résultats anatomiques et fonctionnels de la vitrectomie dans toutes les formes d'œdèmes [14]. Dès 1984, Sebag a suggéré que la traction par les fibres vitréennes sur les cellules de Müller rétinienne prédisposait à l'OMC [15]. On sait que le pelage de la LI entraîne des lésions minimales des pieds des cellules de Müller et que ces lésions pourraient être à l'origine d'une gliose radiaire transrétinienne s'opposant à l'installation ou à la rechute de l'OM, en renforçant la cohésion des différentes couches cellulaires rétinienne et en rétablissant l'homéostasie cellulaire rétinienne [16]. Le pelage de la LI pourrait aussi agir en facilitant la diffusion du sang et des liquides extracellulaires de la rétine vers la cavité vitréenne.

La plupart des études récentes sur la vitrectomie dans l'OM incluent systématiquement le pelage de la LI. Il semble que ce geste apporte un bénéfice supplémentaire dans la diminution postopératoire de l'OM [6, 8, 17, 18] et que contrairement aux IVT, cette régression soit stable dans le temps (fig. 9-65) [19, 20]. Le pelage de la LI maculaire seul donnerait aussi les mêmes résultats, associé ou non à l'adventicectomie dans les OBVR [21]. Néanmoins, les études comparant les résultats de la vitrectomie avec ou sans pelage de la LI ne retrouvent pas de différence significative entre les deux groupes [7]. En fait, actuellement, l'argument principal en défaveur de la vitrectomie associée au pelage de la LI dans les OVR est l'absence d'étude comparative, multicentrique et randomisée, malgré l'accumulation de nombreuses et grandes séries rétrospectives en sa faveur.

■ POUR LES COMPLICATIONS ASSOCIÉES À L'OM

SYNDROME DE L'INTERFACE

L'apparition d'un syndrome de l'interface vitréorétinienne-membrane épirétinienne (MER) ou traction vitréomaculaire (TVM) est

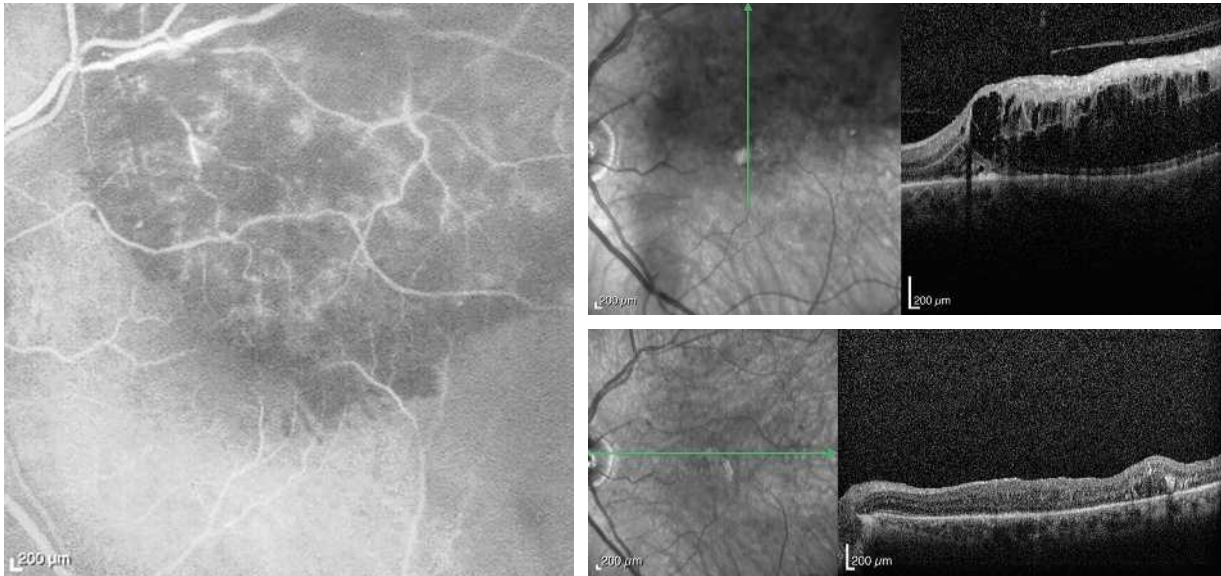


Fig. 9-65 OBVR hémorragique de l'œil gauche avec œdème maculaire récidivant de 750 μ (acuité visuelle de 2,5/10^e, P6) après deux IVT d'Ozurdex®. a | b

Aspect angiographique à 2 mois (a) et rétinographique à 10 mois (b). Une vitrectomie avec pelage de la limitante interne a été réalisée à 11 mois. À 1 an postopératoire, sur le cliché monochromatique vert et sur l'OCT (c), les hémorragies rétinienne et l'œdème maculaire ont disparu, sans aucune récurrence de l'œdème maculaire, entraînant une amélioration de l'acuité visuelle à 5/10, P3.

diagnostiquée beaucoup plus facilement depuis la surveillance régulière de l'OM par OCT. Il n'est donc pas rare actuellement de retrouver au cours de ce suivi la survenue d'une MER – de la fibrose prémaculaire simple à la prolifération fibrovasculaire (fig. 9-66) – ou d'une TVM venant compromettre le pronostic visuel d'une OVR bien perfusée [22]. Bien que ces syndromes de l'interface soient une complication classique de l'OM chronique, certains auteurs suspectent le rôle favorisant des IVT d'anti-VEGF [23] ou de corticoïdes [24] dans leur survenue.

En l'absence d'étude mettant en évidence le rôle néfaste des MER et TVM dans l'OM chronique des OVR et l'intérêt d'une chirurgie d'ablation dans ces cas, par analogie avec l'efficacité de la chirurgie dans l'OM du diabétique dont la composante tractionnelle aggrave l'œdème, on pourra proposer une chirurgie de pelage en présence d'un syndrome de l'interface patent dans les OM non ischémiques.

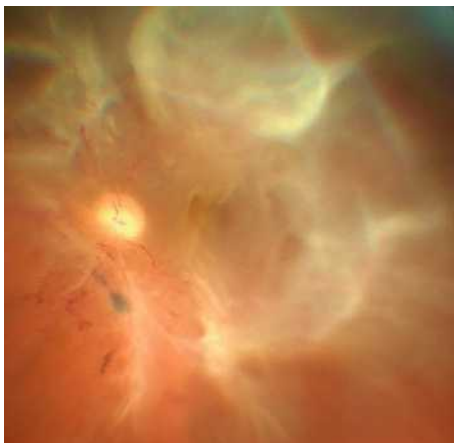


Fig. 9-66 Vue peropératoire en vitrectomie 3 voies (système grand champ) d'un décollement de rétine tractionnel par prolifération fibrovasculaire secondaire à une OVCR ischémique.

HÉMORRAGIE INTRAVITRÉENNE

La survenue d'une hémorragie intravitréenne (HIV) signe la présence d'une néovascularisation du segment postérieur et donc une forme ischémique de l'OVR. Dans ces cas, la composante œdémateuse associée passe au second plan et la chirurgie sera nécessaire en cas d'HIV dense pour permettre un nettoyage de la cavité vitrénne, un décollement complet du cortex vitrén postérieur, une ablation des néovaisseaux pré-rétiniens et la réalisation peropératoire d'une endophotocoagulation au laser des territoires ischémiques.

Chirurgie de décompression

ADVENTICECTOMIE POUR OCCLUSION D'UNE BRANCHE VEINEUSE RÉTINIENNE

Les modifications pariétales artérioveineuses en cas d'HTA ou de sénescence, ainsi que le rétrécissement de la paroi veineuse par l'adventice commune fibrosée, représentent le mécanisme physiopathologique le plus fréquent de l'OBVR. Habituellement, l'OBVR survient au niveau des croisements artérioveineux [25], particulièrement quand l'artère passe au-dessus de la veine. Pour les OBVR prenant leur origine à un croisement artérioveineux, une section de la gaine commune a été proposée pour libérer la veinule rétinienne et l'artérole rétinienne du tissu adventiciel commun entourant ce croisement artérioveineux (fig. 9-67) [26]. Le rétablissement de la circulation veineuse après chirurgie a été retrouvé dans les études initiales : reperfusion capillaire à l'angiographie ; amélioration du drainage veineux dans le réseau affecté ; restauration partielle de la perfusion rétinienne normale dans la branche affectée avec amélioration du flux sanguin [27]. Pourtant, dans d'autres études, la reperfusion était souvent inconstante et aléatoire, voire inexistante [28].

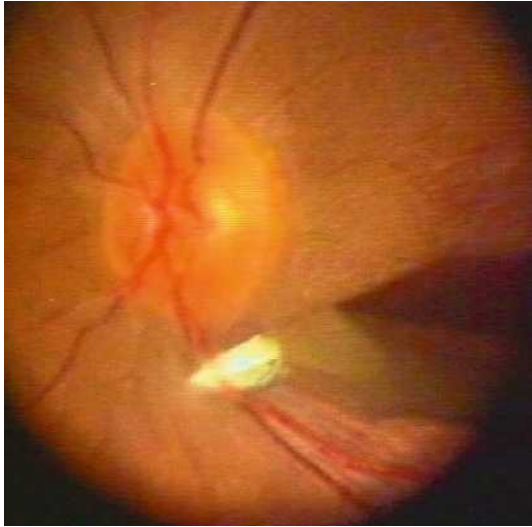


Fig. 9-67 Vue peropératoire en vitrectomie 2 voies à la lampe à fente de l'incision de l'adventice commune entre l'artère et la veine rétinienne, et de la séparation artérioveineuse.

Concernant l'efficacité chirurgicale, l'analyse et la comparaison entre les études effectuées sont rendues délicates en raison des différences et des variations entre les méthodes, et de l'absence de groupe contrôle. Concernant la régression de l'OM, chez les patients traités par vitrectomie et adventicectomie, seuls les patients n'ayant pas au départ de DPV ont eu une récupération visuelle notable, ce qui laisse penser que le pelage de la hyaloïde postérieure a eu un rôle prépondérant [9]. Cette hypothèse semble confirmée par d'autres études rapportant que les résultats de l'adventicectomie étaient en tout point comparables à ceux de la vitrectomie seule avec ablation de la hyaloïde postérieure associée [21] ou non [29] à l'ablation de la LI. Un auteur signalait le bénéfice supplémentaire obtenu avec le pelage de la LI [18]. Sur le plan fonctionnel, si une majorité d'études non comparatives ou comparatives non randomisées [26] ont rapporté une amélioration significative de l'acuité visuelle, d'autres auteurs n'ont pas retrouvé d'amélioration de l'acuité visuelle [30]. Du fait des complications potentielles liées à la vitrectomie elle-même (cataracte, déchirure rétinienne, décollement de rétine, etc.) ou à l'adventicectomie (lacération vasculaire avec hémorragie rétinienne ou intravitréenne, déchirure rétinienne postérieure, etc.), et en l'absence d'étude prospective randomisée, ces résultats contradictoires ne permettent pas de recommander l'adventicectomie dans la prise en charge des OBVR. D'ailleurs, en pratique, cette technique est actuellement abandonnée.

■ NEUROTOMIE OPTIQUE RADIAIRE POUR OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RÉTINE

Le relâchement de la compression vasculaire au niveau de la lame criblée a été proposé pour améliorer le retour veineux dans les yeux atteints d'OVCR. Opremacak a proposé le premier en 2001 une technique consistant à sectionner la lame criblée et l'anneau scléral adjacent par voie endoculaire : la neurotomie optique radiaire (NOR) [31]. Après une vitrectomie standard, est effectuée une section radiaire à la micro-lame sur le bord nasal du nerf optique visant à éviter au maximum les lésions des fibres optiques, particulièrement celles du faisceau interpapillomaculaire (fig. 9-68). Ce geste permettrait de relaxer théoriquement l'anneau scléral, augmentant ainsi le flux veineux et permettant au thrombus de se dégager.

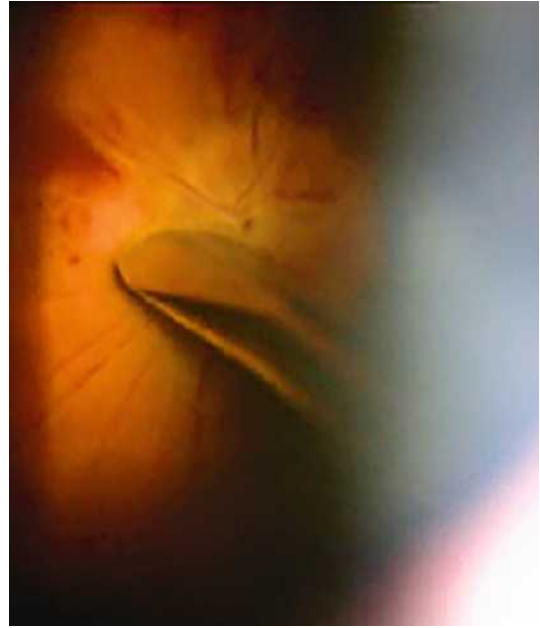


Fig. 9-68 Vue peropératoire en vitrectomie 2 voies à la lampe à fente d'une neurotomie optique radiaire.

Une lancette calibrée à 20 gauges incise la partie nasale du nerf optique de manière parallèle aux fibres optiques en évitant les vaisseaux rétiens.

Au cours des premières études pilotes [31, 32], une amélioration anatomique et clinique, objectivant en particulier une diminution significative de l'OM a été observée (fig. 9-69). Dans une importante étude non randomisée portant sur 117 patients consécutifs opérés par NOR [33], une amélioration anatomique et clinique confirmée par angiographie a été retrouvée dans la très grande majorité des cas (95 %) et l'acuité visuelle s'est améliorée de 2,5 lignes en moyenne dans 71 % des cas. À part une néovascularisation du segment antérieur constatée chez 6 % des patients, aucune complication sérieuse liée à la procédure chirurgicale n'a été signalée. Dans une deuxième étude de la même équipe portant sur 63 patients consécutifs, l'ajout à la procédure de vitrectomie + NOR d'une IVT de 4 mg de triamcinolone n'a pas apporté de bénéfice aux résultats de la première étude [34]. Une autre étude multicentrique non randomisée retrouve une amélioration après NOR, particulièrement en cas de développement d'anastomose rétino-optociliaire [35]. Cet effet favorable serait dû pour certains à l'amélioration de la circulation rétinienne par le biais d'anastomoses opticociliaires et/ou rétinohoroïdiennes (fig. 9-69d) apparaissant parfois au site de la neurotomie, tandis que d'autres pensent que la vitrectomie seule est responsable de cette amélioration, voire simplement l'évolution naturelle de la maladie.

Ainsi, le fondement théorique proposé pour cette chirurgie demeure controversé : pour certains, une décompression significative de la veine centrale de la rétine par une seule incision localisée de l'anneau scléral et d'une partie de la lame criblée adjacente est peu probable ; pour d'autres, le site d'occlusion peut se situer en arrière de la lame criblée dont la libération ne modifierait donc pas l'occlusion. En l'absence de confirmation d'une amélioration significative du flux sanguin rétinien par vidéo-angiographie [36] ou d'une décompression constatée en anatomopathologie [37] et de résultats d'une étude randomisée contrôlée, il n'existe, pour l'instant, pas de preuves suffisantes pour recommander la NOR dans le traitement chirurgical de l'OVCR, d'autant que les complications de cette technique peuvent être sérieuses parfois (déficits de champ visuel, perforation de l'artère centrale de la rétine, décollement de rétine à partir du site de l'incision, occlusion de l'artère centrale de la rétine).

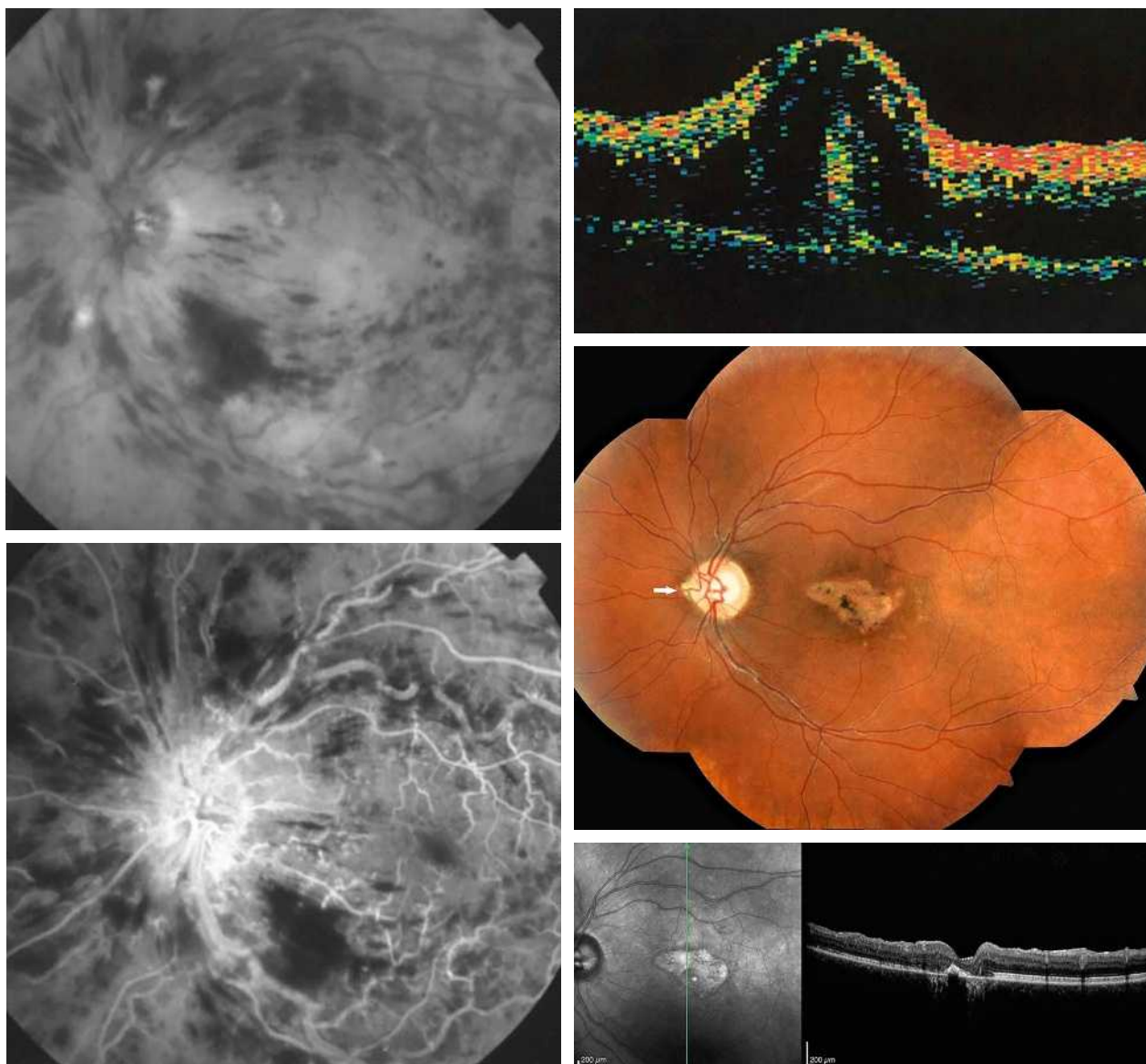


Fig. 9-69 Patient ayant présenté une baisse d'acuité visuelle (1/10^e, P16) par OVCR de l'œil gauche en avril 2002.

le cliché anérythro (a) pris après 1 mois et demi d'évolution met en évidence la présence de nodules cotonneux péripapillaires associés à des hémorragies rétinienne en flammèches et profondes dispersées dans les quatre quadrants, et un œdème maculaire marqué confirmé par l'OCT (b). L'angiogramme à 32 s (c) objective un œdème rétinien de l'ensemble du pôle postérieur et l'absence de signe d'ischémie rétinienne patente. Une vitrectomie avec NOR a été réalisée fin juin 2002 avec une amélioration anatomique à 6 mois et fonctionnelle (1,5/10, P8) à 1 an. Après 12 ans d'évolution, l'acuité visuelle est à 2,5/10, P8 avec une atrophie maculaire et le développement d'une anastomose rétinochoroïdienne (flèche blanche) plongeant dans le trajet de l'incision du nerf optique (d). L'OCT confirme l'atrophie maculaire avec disparition focale des photorécepteurs (e).

a | b
c | d
e

Chirurgie de reperméabilisation

■ CANULATION DE LA VEINE RÉTINIENNE ET INJECTION ENDOVASCULAIRE DE RT-PA

Cette autre technique chirurgicale consiste en une vitrectomie combinée avec une injection d'activateur de plasminogène (rt-PA) dans la veine rétinienne. Le but est ici, par une action thrombolytique ciblée, de dissoudre le thrombus déjà formé au niveau du site de l'occlusion. Après la réalisation d'une vitrectomie, la canulation d'une branche veineuse s'effectue à l'aide d'une canule d'un diamètre inférieur à 100 μ avant d'envisager l'injection endovasculaire de rt-PA. Les études expérimentales chez l'animal ont

montré une efficacité de cette technique dans la reperméabilisation veineuse [38]. Néanmoins, chez l'homme, même si l'étude de l'équipe promotrice de la technique rapporte des résultats intéressants [39], une autre étude pilote n'a pas retrouvé de corrélation entre une lyse réussie et une amélioration visuelle. De même, l'analyse angiographique pré- et postopératoire n'a pas objectivé de modifications circulatoires significatives [40].

■ INJECTION INTRAVITRÉENNE DE RT-PA

L'injection intravitréenne de fibrinolytiques a été tentée dans le but d'éviter les complications systémiques de la fibrinolyse. Des études prospectives, randomisées et contrôlées ont été réalisées avec des résultats suggérant une supériorité pour les IVT très précoces (dans les 3 jours après le début de l'OVR) [41, 42]. Mais des études expérimentales ultérieures ont mis en évidence l'inefficacité des IVT de rt-PA dans un modèle d'OVR et la majoration dose-

dépendante de la toxicité rétinienne du rt-PA en présence d'une OVCR [43].

En fait, l'évolution naturelle du thrombus, qui s'organise rapidement en tissu conjonctif vasculaire, ne plaide pas en faveur de l'efficacité de ces techniques de repermeabilisation. Ainsi transformé, et quelle que soit la voie d'administration envisagée, le thrombus ne peut pas être dissous par des agents thrombolytiques au moment où est constatée cliniquement l'OVR chez la majorité des patients. Ainsi, qu'elle soit intravitréenne ou intravasculaire rétinienne, la thrombolyse n'a pas actuellement démontré son efficacité dans le traitement des OVR.

Conclusion

De nombreuses approches chirurgicales ont été tentées pour traiter les OVR, particulièrement avant l'apparition des IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes. Si l'adventicectomie, la neurotomie optique radiaire ou la thrombolyse intravasculaire ont été abandonnées, la vitrectomie est encore indiquée, particulièrement en cas d'œdème maculaire réfractaire lié à la présence d'une membrane épitréinienne ou d'adhérences vitréomaculaires, d'hémorragie intravitréenne ou de décollement de rétine tractionnel. Dans le traitement de l'OMV, c'est surtout l'absence d'étude multicentrique comparative et randomisée qui ne permet pas actuellement de conclure formellement à l'efficacité de la vitrectomie (associée ou non, selon les écoles, au pelage de la limitante interne). Pourtant, une majorité des nombreuses et importantes séries rétrospectives publiées indiquent des résultats anatomiques et fonctionnels bénéfiques. En comparaison aux traitements par IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes, la vitrectomie semble diminuer la récurrence de l'OM en ayant une action anti-œdémateuse plus durable.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Osterloh MD, Charles S. Surgical decompression of branch retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1988 ; 106 : 1469-71.
- [2] Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988 ; 95 : 1335-9.
- [3] Hikichi T, Konno S, Trempe CL. Role of the vitreous in central retinal vein occlusion. *Retina* 1995 ; 15 : 29-33.
- [4] Tachi N, Hashimoto Y, Ogino N. Vitrectomy for macular edema combined with retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol* 1999 ; 97 : 465-9.
- [5] Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, et al. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion : retinal tomography and visual outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001 ; 239 : 729-32.
- [6] Park DH, Kim IT. Long-term effects of vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 2010 ; 30 : 117-24.
- [7] Arai M, Yamamoto S, Mitamura Y, et al. Efficacy of vitrectomy and internal limiting membrane removal for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2009 ; 223 : 172-6.
- [8] Nkeme J, Glacet-Bernard A, Gnikipingo K, et al. Traitement chirurgical de l'œdème maculaire persistant des occlusions veineuses rétinienne. *J Fr Ophtalmol* 2006 ; 29 : 808-14.
- [9] Charbonnel J, Glacet-Bernard A, Korobelnik JF, et al. Management of branch retinal vein occlusion with vitrectomy and arteriovenous adventitial sheathotomy, the possible role of surgical posterior vitreous detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004 ; 242 : 223-8.
- [10] Stefansson E, Novack RL, Hatchell DL. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990 ; 31 : 284-9.
- [11] Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Changes of vascular endothelial growth factor after vitrectomy for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2008 ; 18 : 1017-9.
- [12] Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Visual acuity and foveal thickness after vitrectomy for macular edema. *Ophthalmologica* 2010 ; 224 : 367-73.
- [13] Tsujikawa A, Fujihara M, Iwawaki T, et al. Triamcinolone acetonide with vitrectomy for treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2005 ; 25 : 861-7.
- [14] Kuhn F, Kiss G, Mester V, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane removal for clinically significant macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004 ; 242 : 402-8.
- [15] Sebag J, Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema : an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol* 1984 ; 28(suppl) : 493-8.
- [16] Ducournaud D, Ducournaud Y. A closer look at the ILM. *Retinal Physician* 2008 ; July/August (suppl).
- [17] Raszeswska-Steglinska M, Gozdek P, Cisiecki S, et al. Pars plana vitrectomy with ILM peeling for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2009 ; 19 : 1055-62.
- [18] Mester U, Dillinger P. Vitrectomy with arteriovenous decompression and internal limiting membrane dissection in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2002 ; 22 : 740-6.
- [19] Yunoki T, Mitarai K, Yanagisawa S, et al. Effects of vitrectomy on recurrent macular edema due to branch retinal vein occlusion after intravitreal injection of bevacizumab. *J Ophthalmol* 2013 ; 415974.
- [20] Macular Edema study. Congrès de l'EVRS 2012. En ligne : <http://www.evrs.eu/mc-study-connect>
- [21] Becquet F, Le Rouic JF, Zanlonghi X, et al. Efficacité du traitement chirurgical de l'œdème maculaire chronique secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne. *J Fr Ophtalmol* 2003 ; 26 : 570-6.
- [22] Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central vein retinal occlusion. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 119-33.e1-2.
- [23] Marticorena J, Romano MR, Heimann H, et al. Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane : a possible secondary effect ? *Br J Ophthalmol* 2011 ; 95 : 391-5.
- [24] Bakri SJ, Omar AF. Evolution of vitreomacular traction following the use of the dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012 ; 28 : 547-9.
- [25] Staurengi G, Lonati C, Aschero M, Orzalesi H. Arteriovenous crossing as a risk factor in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1994 ; 117 : 211-3.
- [26] Korobelnik JF. Adventicectomie. In : Glacet-Bernard A. Occlusions veineuses rétinienne. *Bull Soc Opht Fr, rapport annuel*. Marseille : Lamy ; 2011.
- [27] Kube T, Felten N, Pache M, et al. Angiographic findings in arteriovenous dissection (sheathotomy) for decompression of branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005 ; 243 : 334-8.
- [28] Avci R, Inan UU, Kaderli B. Evaluation of arteriovenous crossing sheathotomy for decompression of branch retinal vein occlusion. *Eye* 2006 ; 22 : 120-7.
- [29] Figueroa MS, Torres R, Alvarez MT. Comparative study of vitrectomy with and without vein decompression for branch retinal vein occlusion : a pilot study. *Eur J Ophthalmol* 2004 ; 14 : 40-7.
- [30] Oh IK, Kim S, Oh J, et al. Long-term visual outcome of arteriovenous adventitial sheathotomy on branch retinal vein occlusion induced macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2008 ; 22 : 1-5.
- [31] Opremeak EM, Bruce RA, Lomeo MD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion : a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 2001 ; 21 : 408-15.
- [32] Le Rouic JF, Becquet F, Zanlonghi X, et al. Traitement des occlusions sévères de la veine centrale de la rétine par neurotomie optique radiaire. Résultats préliminaires. *J Fr Ophtalmol* 2003 ; 26 : 577-85.
- [33] Opremeak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, et al. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion : 117 consecutive cases. *Retina* 2006 ; 26 : 297-305.
- [34] Opremeak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, et al. Radial optic neurotomy with adjunctive intraocular triamcinolone for central retinal vein occlusion : 63 consecutive cases. *Retina* 2006 ; 26 : 306-13.
- [35] Hasselbach HC, Ruefer F, Felten N, et al. Treatment of central retinal vein occlusion by radial optic neurotomy in 107 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007 ; 245 : 1145-56.
- [36] Horio N, Horiguchi M. Retinal blood flow and macular edema after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 141 : 31-4.
- [37] Vogel A, Holz FG, Loeffler KU. Histopathologic findings after radial optic neurotomy in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 141 : 203-5.
- [38] Tameesh MK, Lakhpanal RR, Fujii GY, et al. Retinal vein cannulation with prolonged infusion of tissue plasminogen activator (t-PA) for the treatment of experimental retinal vein occlusion in dogs. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 138 : 829-39.
- [39] Weiss JN, Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2001 ; 108 : 2249-57.
- [40] Felten N, Junker B, Agostini H, et al. Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion. One year results of a pilot study. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 716-23.
- [41] Glacet-Bernard A, Kuhn D, Vine AK, et al. Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator : a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2000 ; 84 : 609-13.
- [42] Ghazi NG, Nourredine B, Haddad RS, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 2003 ; 23 : 780-4.
- [43] Yamamoto T, Kamei M, Kunavisarut P, et al. Increased retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator in a central retinal vein occlusion model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008 ; 246 : 509-14.



7 – PLACE DU TRAITEMENT DE L'ŒDÈME MACULAIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DES OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES ET ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE

S. NGHIEM-BUFFET, A. GLACET-BERNARD

La prise en charge de l'œdème maculaire (OMV) des occlusions veineuses rétinienne (OVR) s'est considérablement modifiée depuis l'introduction des injections intravitréennes (IVT) de corticoïdes et d'anti-VEGF [1, 2]. Actuellement, le traitement de l'OMV repose sur ces IVT aussi bien pour les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR) que pour les occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR). Ces deux entités sont différentes mais les algorithmes thérapeutiques de l'OMV sont finalement proches en dehors du délai de prise en charge, des indications de laser et d'hémomodilution (fig. 9-70 et 9-71).

Néanmoins, le traitement de l'œdème maculaire ne résume pas la prise en charge des OVR. La photocoagulation au laser garde sa place dans le traitement de l'ischémie et de la prévention de la néovascularisation, le traitement de l'œdème des OBVR et le traitement des gros micro-anévrysmes compliquant les OBVR chroniques et il peut être associé aux IVT lorsque les récurrences de l'OM des OBVR sont trop fréquentes (voir plus haut « Traitement par photocoagulation au laser »). Un traitement par hémomodilution peut être envisagé pour certains patients vus précocement et en l'absence de contre-indication (patients jeunes sans antécédents cardiovasculaires importants, voir plus haut « Traitements à visée vasculaire – hémomodilution ») [3].

Plusieurs publications récentes proposent des recommandations de traitement des OVR formulées par des groupes d'experts à partir d'analyses bibliographiques et confirment la place prédominante des IVT [4–6]. Seules les molécules ayant une indication remboursée en France dans l'OM des OVR (AMM) seront discutées dans cet algorithme thérapeutique du traitement de l'œdème maculaire.

Décision de débuter le traitement

Si le patient consulte immédiatement après l'apparition des symptômes, il semble raisonnable d'attendre environ 1 mois pour avoir une idée de l'évolution spontanée avant la mise en place d'un traitement actif (37 % d'évolution spontanée favorable à 3 ans pour les OBV d'après la Branch Vein Occlusion Study (BVOS) et 16 % à 6 mois pour les OVCR) [7, 8]. Ce temps peut être mis à profit pour tenter un traitement étiologique (équilibre des facteurs de risque vasculaire, traitement d'une apnée du sommeil, indication d'une hémomodilution selon le cas, etc.).

Après cette période d'observation de 1 mois, dès que l'acuité visuelle initiale est inférieure à 6/10, un traitement sera généralement proposé dans les OVCR. Pour les OBVR de pronostic moins

sombre, c'est l'importance de la baisse d'acuité visuelle qui va déterminer la rapidité de mise en place du traitement, une fois écoulée la période d'observation de 1 mois. Si l'acuité visuelle est inférieure à 3/10, ce traitement sera débuté rapidement. Entre 3 et 6/10, le traitement peut être différé, mais il est recommandé de l'instaurer avant 3 mois d'évolution pour permettre une récupération rapide et maximale [9].

Le choix du traitement anti-œdémateux

Nous disposons au moment de la rédaction de ce texte de trois molécules de deux classes thérapeutiques différentes ayant reçu l'AMM et le remboursement pour le traitement de l'OM des OVCR : le ranibizumab et l'aflibercept de la famille des anti-VEGF, et l'implant de dexaméthasone de la famille des corticoïdes.

Le ranibizumab et l'aflibercept ont des AMM qui préconisent un régime de traitement différent de celui des études randomisées BRAVO, CRUISE, COPERNICUS et GALILEO [10–19]. Pour le ranibizumab, la nouvelle AMM du 5/09/2014 est très souple. Elle recommande de pratiquer une injection mensuelle de ranibizumab 0,5 mg jusqu'à ce que l'acuité visuelle (AV) maximale soit atteinte et stable et/ou jusqu'à l'absence de signes d'activité de la maladie. Les retraitements seront ensuite administrés en fonction de l'évolution de la maladie appréciée par mesure de l'AV et/ou sur les critères anatomiques. Cette nouvelle AMM est destinée à l'ensemble des indications remboursées du ranibizumab (traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire, prise en charge des baisses d'AV liées à l'œdème maculaire diabétique et des occlusions de veines rétiniennes, traitement des néovaisseaux choroïdiens secondaire à la myopie forte). Le schéma thérapeutique de la précédente AMM du ranibizumab pour les OVR reste valable car il a été étudié par l'étude BRIGHTER avec des résultats favorables. Après trois injections minimum et l'obtention d'un plateau de 2 mois avec AV maximale atteignable, les injections sont suspendues. Elles sont proposées si l'acuité visuelle baisse à nouveau. L'introduction de retraitements possibles sur critères anatomiques dans la nouvelle AMM permet de pouvoir traiter aussi les patients sur récurrence significative de l'OM dépistée à l'OCT, celle-ci pouvant précéder la baisse d'AV.

L'AMM de l'aflibercept est, elle aussi, assez flexible. Elle recommande d'injecter mensuellement 2 mg d'aflibercept jusqu'à l'obtention de résultats visuels et anatomiques stables au cours de trois évaluations mensuelles consécutives. La nécessité de poursuivre le

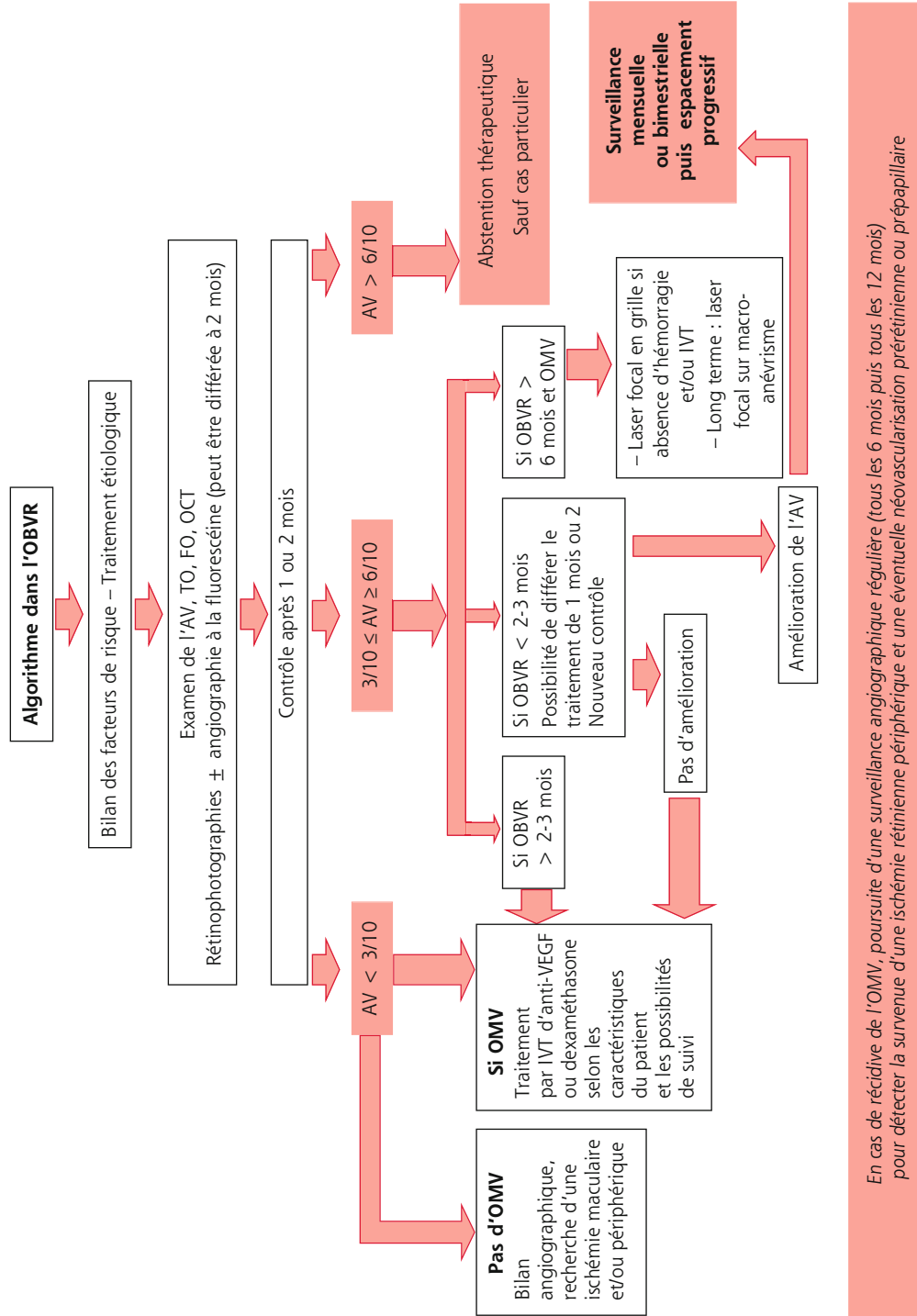


Fig. 9-70 Algorithme thérapeutique des OBVR.

AV : acuité visuelle ; FO : fond d'œil ; IVT : injections intravitréennes ; OBVR : occlusion de branche veineuse rétinienne ; OCT : tomographie en cohérence optique ; OMV : œdème maculaire secondaire à l'occlusion veineuse rétinienne ; TO : tension oculaire.

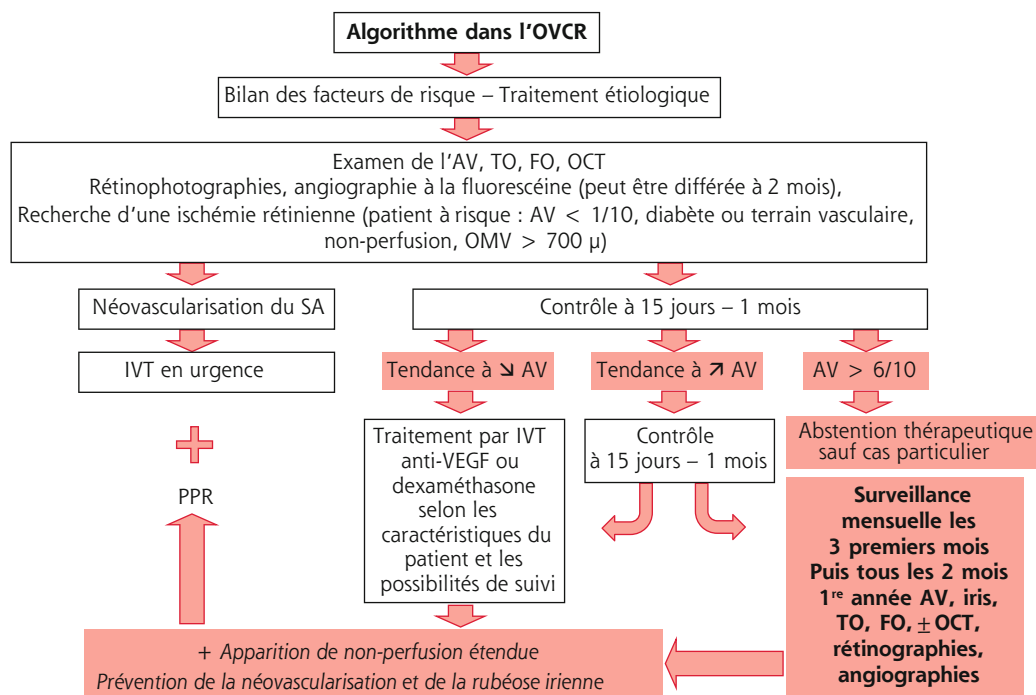


Fig. 9-71 Algorithme thérapeutique des OVCR.

AV : acuité visuelle ; FO : fond d'œil ; IVT : injections intravitréennes ; OCT : tomographie en cohérence optique ; OMV : œdème maculaire secondaire à l'occlusion veineuse rétinienne ; OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine ; PPR : photocoagulation panrétinienne ; SA : segment antérieur ; TO : tension oculaire.

traitement doit ensuite être réévaluée. Si nécessaire, le traitement peut être poursuivi avec une augmentation progressive de l'intervalle entre deux injections afin de maintenir les réponses anatomique et fonctionnelle.

La flexibilité de ces deux AMM laisse donc le choix d'une surveillance mensuelle avec un traitement en fonction des besoins (PRN), ou d'un allongement progressif de l'intervalle de contrôle et d'injection (« *treat and extend* »), décidé par l'ophtalmologiste pour un patient donné.

Il n'existe pas à ce jour d'étude randomisée comparant le ranibizumab et l'aflibercept dans le traitement de l'OM des OVR et les études de phase III concernant les deux molécules ne sont pas comparables, même si les résultats semblent globalement très similaires. Il n'existe pas non plus d'étude randomisée comparant les régimes de traitement PRN et « *treat and extend* ». Le choix d'un anti-VEGF se décidera donc en fonction de l'expérience de l'ophtalmologiste par rapport à l'un ou l'autre traitement. La bonne tolérance du ranibizumab déjà largement utilisé dans cette indication peut être un argument d'utilisation en première intention pour certains ; néanmoins la tolérance de l'aflibercept semble tout à fait identique à celle du ranibizumab dans les études cliniques et autorise son utilisation en première intention. La disponibilité d'un deuxième anti-VEGF peut représenter une alternative thérapeutique utile en cas de réponse insuffisante à un premier traitement anti-VEGF [20].

L'implant de dexaméthasone a une durée d'action théorique de 6 mois, qui se révèle en pratique être plus courte. Les réinjections sont effectuées en moyenne tous les 4 à 5 mois. En effet, l'implant de dexaméthasone a une efficacité maximale au 2^e mois qui va ensuite diminuer à partir du 3^e mois avec une baisse d'AV [21, 22]. Dans l'AMM, il est précisé qu'une « administration ultérieure peut être envisagée chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivi d'une perte d'acuité visuelle et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement, sans être exposés à un risque signifi-

catif ». Il est également mentionné que les données concernant une « administration répétée dans un délai inférieur à 6 mois sont très limitées ». Il est probable qu'à la parution de ce rapport, les résultats des études de phase IIIb analysant le traitement avec réinjections à 5 mois seront disponibles en permettant une meilleure connaissance.

Le choix du traitement de l'OMV se confronte aux avantages et aux inconvénients de chaque molécule. Les anti-VEGF sont très efficaces avec une excellente tolérance mais doivent être injectés très souvent. Les corticoïdes nécessitent moins d'injections mais ils exposent aux risques d'hypertonie et de cataracte.

Le choix entre corticoïdes et anti-VEGF repose avant tout sur le profil du patient, l'absence de contre-indication au traitement mais aussi sur sa mobilité et sa disponibilité. Les patients pseudophakes ou avec des antécédents cardiovasculaires récents seront plutôt traités par corticoïdes, alors que les patients glaucomateux, jeunes ou à risque élevé de survenue de rubéose, le seront plutôt par anti-VEGF. Les possibilités de suivi sont également un paramètre important du choix thérapeutique. En cas d'impossibilité de suivi mensuel, les corticoïdes seront proposés mais il ne faudra pas négliger une surveillance très régulière les premiers mois à la recherche d'une complication néovasculaire.

Quel que soit le traitement choisi, il sera toujours possible de changer de molécule selon les difficultés de suivi ou la survenue de complications. Les anti-VEGF peuvent permettre de pallier le développement d'une hypertonie cortisonique et l'implant de dexaméthasone peut permettre d'espacer le suivi et les injections en cas de chronicisation ou de difficultés de suivi sous anti-VEGF.

Le laser thermique reste un complément utile dans les OBVR devenues chroniques après plusieurs mois d'évolution (> 6 mois) et en cas d'AV inférieure à 5/10 [7]. Il peut être proposé en cas de suivi difficile ou pour tenter un sevrage des IVT. Le laser garde une excellente indication dans le traitement des gros micro-anévrysmes car il peut traiter définitivement l'OMV.

Surveillance du traitement

La surveillance des patients doit se faire selon plusieurs axes : la tolérance des traitements, leur efficacité et l'évolution de la pathologie.

■ TOLÉRANCE DES TRAITEMENTS

La tolérance des traitements concerne essentiellement l'implant de dexaméthasone avec un risque connu d'hypertonie oculaire (dans l'étude GENEVA, une hypertonie de 25 mmHg ou plus a été observée chez 16 % des patients, et un tonus de 35 mmHg ou plus chez 3 % des patients, au 2^e mois après l'IVT donc au pic d'efficacité de l'implant) [21]. Pour les anti-VEGF, les élévations de pression intra-oculaire (PIO) sont moins fréquentes mais restent possibles (17 % d'hypertonie oculaire dans l'étude GALILEO pour l'affibercept) [18]. La mesure de la PIO est donc nécessaire dans le suivi de l'implant de dexaméthasone et doit être faite au moins aux 1^{er} et 2^e mois après l'injection. Après la première injection, si la PIO est restée normale, le risque d'hypertonie est faible (10 % supplémentaires à la deuxième IVT) [22].

La survenue d'une cataracte cortico-induite est une autre complication possible de l'implant de dexaméthasone avec l'apparition et l'augmentation des opacités cristalliniennes à 1 an chez 29,8 % des patients dans GENEVA après deux implants [22]. Il faudra dépister la survenue de cette cataracte après le deuxième implant, car elle peut être responsable d'une moins bonne récupération visuelle.

■ EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS ANTI-ŒDÉMATEUX ET LEUR PROTOCOLE D'ADMINISTRATION

L'efficacité des traitements est évaluée sur les gains d'acuité visuelle et sur la diminution de l'OM.

Avec l'implant de dexaméthasone, l'efficacité est maximale à 2 mois. En principe, on propose un suivi mensuel après le premier implant (efficacité à 1 mois, efficacité maximale à 2 mois, dépistage des récurrences à 3 et 4 mois). Après le deuxième implant, le suivi peut être allégé en l'absence de survenue d'événements indésirables avec des examens à 2 et 4 mois, puis tous les mois pour le diagnostic précoce des récurrences.

Avec les anti-VEGF, les injections sont mensuelles jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte avec stabilisation visuelle lors de trois évaluations consécutives (phase d'induction). Par la suite, les patients sont suivis tous les mois avec réinjections en fonction des besoins (PRN). Si l'AV baisse en raison de la récurrence de l'OMV, les injections mensuelles sont réinstaurées jusqu'à ce que l'AV soit à nouveau stable lors de trois évaluations consécutives. Si l'OCT révèle clairement des signes de récurrence d'OM avant la baisse visuelle, le traitement peut être réinstauré lorsqu'a été identifiée, pour un patient donné, une corrélation entre dégradation anatomique et de la fonction visuelle (la réapparition de l'OM précédant souvent la baisse d'AV).

Une autre modalité thérapeutique de type « *treat and extend* » peut être envisagée pour les anti-VEGF après la phase d'induction mais son bénéfice n'a pas encore été démontré.

Le traitement est alors poursuivi avec une augmentation progressive de l'intervalle entre deux injections afin de maintenir les réponses anatomique et fonctionnelle. Ce protocole thérapeutique peut être intéressant pour diminuer le nombre de visites et essayer

de déterminer, pour certains cas, un intervalle de récurrence propre qui pourrait ensuite permettre d'installer des retraitements programmés. Il permet également d'éviter les rechutes régulières de l'OMV que l'on peut observer dans le suivi PRN et qui pourraient avoir un effet délétère à moyen et long terme.

En l'absence d'amélioration après trois injections d'anti-VEGF ou d'un implant de dexaméthasone, la poursuite du même traitement n'est pas recommandée. En revanche, un changement de traitement peut être proposé en cas de persistance de l'OMV et si l'angiographie en fluorescence a permis d'éliminer une ischémie maculaire majeure qui compromettrait toute chance de récupération visuelle.

■ ÉVOLUTION DE LA PATHOLOGIE – SURVEILLANCE DE LA PERFUSION RÉTINIENNE

Ce sont essentiellement les complications de la non-perfusion qui vont être recherchées dans le suivi de l'évolution de la maladie. Pour les OVCR, c'est le dépistage de la rubéose irienne et d'une hypertonie oculaire par glaucome néovasculaire qui reste l'élément essentiel de la surveillance. Ce risque est plus fréquent dans les quatre premiers mois de l'OVCR mais persiste tout au long de l'évolution de la maladie. Sous anti-VEGF, le risque de rubéose est très diminué mais il faudra être très vigilant à l'arrêt du traitement, puisqu'une néovascularisation du segment antérieur peut survenir jusqu'à 48 mois chez la moitié des patients ayant une OVCR ischémique traitée par anti-VEGF [23]. Les corticoïdes quant à eux protégeant moins du risque de rubéose, la surveillance de l'iris reste indispensable sous ce traitement. Quel que soit le traitement (anti-VEGF ou corticoïdes), les signes habituels d'ischémie au fond d'œil comme les hémorragies ne sont plus visibles. L'angiographie à la fluorescéine peut être alors très utile en montrant l'étendue des territoires de non-perfusion. En cas de survenue d'une rubéose, la photocoagulation panrétinienne (PPR) est indiquée en urgence sous couverture anti-VEGF qui permet de refroidir le tableau clinique en stoppant la prolifération néovasculaire, évitant ainsi la fermeture de l'angle irido-cornéen. La PPR est en général recommandée en cas de conversion ischémique sévère ou de forme non perfusée d'emblée. Certains auteurs ne la préconisent cependant pas dans les formes ischémiques sans néovascularisation compte tenu des résultats de la Central Vein Occlusion Study (CVOS) qui n'avait pas montré le bénéfice d'une PPR allégée à titre préventif dans les formes avec ischémie débutante [24]. Dans ce cas de figure, la surveillance de l'iris est primordiale car la PPR doit être débutée dès l'apparition de signes précoces de rubéose. Néanmoins, la rapidité fulgurante de la néovascularisation et le caractère irréversible de la perte visuelle secondaire au glaucome néovasculaire, même traité par anti-VEGF, conduisent la plupart des auteurs à débiter la PPR dans les OVCR ischémiques sans attendre le début de rubéose irienne.

Pour les OBVR, la non-perfusion étendue peut aboutir à la formation de néovaisseaux pré-rétiniens et d'hémorragie intravitréenne. L'angiographie à la fluorescéine permet d'identifier les territoires non perfusés et les néovaisseaux, puis de proposer une photocoagulation au laser des territoires de non-perfusion.

Au final, la surveillance de la tolérance et de l'efficacité des traitements et l'évolution de la pathologie nécessitent un suivi rapproché au moins la première année. Une visite mensuelle quel que soit le traitement sera au mieux réalisée pendant les 6 à 9 premiers mois. Un espacement des visites sera ensuite envisagé. Une fois la phase chronique installée, le suivi peut être adapté au délai de récurrence dans la mesure où celui-ci a été identifié (pouvant aller jusqu'à 4 mois) tout en continuant de dépister la survenue des complications.



Conclusion

Les IVT de corticoïdes et d'anti-VEGF ont considérablement modifié la prise en charge de l'OM des OVR. Ils sont devenus le traitement de première intention de cette affection même s'ils n'en sont qu'un traitement symptomatique. Le choix du traitement se confronte aux avantages et aux inconvénients de chaque molécule. L'excellente tolérance des anti-VEGF est contrebalancée par le nombre élevé d'injections nécessaires. À l'inverse, l'effet plus prolongé des corticoïdes est contrebalancé par la survenue possible d'hypertonie et de cataracte. Le choix entre corticoïdes et anti-VEGF repose avant tout sur le profil du patient, l'absence de contre-indication au traitement mais aussi sur sa mobilité et sa disponibilité. Enfin, la possibilité de passer d'un traitement à un autre permet d'adapter au mieux la prise en charge en fonction de l'évolution de la maladie et de la disponibilité du patient.

Si ces nouveaux traitements ont permis d'améliorer le pronostic visuel des patients, les résultats à long terme sont encore mal connus avec un passage possible vers la chronicité de l'OMV dans près de la moitié des cas à 4 ans [25]. Enfin, la recherche d'une conversion ischémique et d'une néovascularisation du segment antérieur reste indispensable dans le suivi des OVCR, même à long terme, pour éviter la survenue d'un glaucome néovasculaire par la réalisation d'une PPR.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Glacet-Bernard A, Coscas G, Pournaras CJ. Occlusions veineuses rétinienne. Bull Soc Ophthalmol Fr, Rapport annuel. Éditions L-Groupe Ciel ; novembre 2011, 324 p.

[2] Alain Gaudric. Pathologies vasculaires du fond d'œil. Paris : Lavoisier ; 2012, 280 p.

[3] Glacet-Bernard A, Atassi M, Fardeau C, et al. Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multicenter randomized controlled study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2011 ; 249 : 505-12.

[4] Girmens JF, Glacet-Bernard A, Kodjikian L, et al. Management of macular edema secondary to retinal vein occlusion. J Fr Ophthalmol 2015 ; 38 : 253-63.

[5] Gerding H, Monés J, Tadayoni R, et al. Ranibizumab in retinal vein occlusion : treatment recommendations by an expert panel. Br J Ophthalmol 2015 ; 99 : 297-304.

[6] Yeh S, Kim SJ, Ho AC, et al. Therapies for Macular edema associated with central retinal vein occlusion: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2015 ; 122 : 769-78.

[7] The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch retinal occlusion. Am J Ophthalmol 1984 ; 98 : 271-82.

[8] The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central retinal vein occlusion : the Central Vein Occlusion Study Group M Report. Ophthalmology 1995 ; 102 : 1425-33.

[9] Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions. Long-term follow-up in the HORIZON trial. Ophthalmology 2012 ; 119 : 802-9.

[10] Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion : the 24-week results of the VIBRANT Study. Ophthalmology 2015 ; 122 : 538-44.

[11] Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. ; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion : six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010 ; 117 : 1102-12.

[12] Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion. 12-Month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011 ; 118 : 1594-602.

[13] Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. ; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion : six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010 ; 117 : 1124-33.

[14] Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion. 12-Month outcomes of a phase III study. Ophthalmology 2011 ; 118 : 2041-9.

[15] Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion : 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. Am J Ophthalmol 2013 ; 155 : 429-37.

[16] Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion : two-year results from the COPERNICUS study. Ophthalmology 2014 ; 121 : 1414-20.

[17] Holz FG, Roeder J, Ogura Y, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion : 6-month results of the phase III GALILEO study. Br J Ophthalmol 2013 ; 97 : 278-84.

[18] Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, et al. ; GALILEO Study Group. Intravitreal Aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion : one-year results of the phase 3 GALILEO study. Ophthalmology 2014 ; 121 : 202-8.

[19] Ogura Y, Roeder J, Korobelnik JF, et al. ; GALILEO Study Group. Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion : 18-month results of the phase 3 GALILEO study. Am J Ophthalmol 2014 ; 158 : 1032-8.

[20] Eadie JA, Ip MS, Kulkarni AD. Response to aflibercept as secondary therapy in patients with persistent retinal edema due to central retinal vein occlusion initially treated with bevacizumab or ranibizumab. Retina 2014 ; 34 : 2439-43.

[21] Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. ; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010 ; 117 : 1134-46.

[22] Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. ; Ozurdex GENEVA Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. Ophthalmology 2011 ; 118 : 2453-60.

[23] Brown DM, Wykoff CC, Wong TP, et al. ; RAVE Study Group. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. Retina 2014 ; 34(9) : 1728-35.

[24] The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early pan-retinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. Ophthalmology 1995 ; 102 : 1434-44.

[25] Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. ; RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN Study. Ophthalmology 2013 ; 121 : 209-19.

8 – POUR CONCLURE

A. GLACET-BERNARD

L'œdème des occlusions veineuses rétinienne (OMV) résulte principalement de la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, due à la sécrétion de VEGF engendrée par le ralentissement circulatoire. Cet œdème VEGF-dépendant est extracellulaire et se manifeste initialement au niveau des couches profondes de la rétine (couche des fibres de Henlé dans la plexiforme externe) ; le fluide s'accumule dans des logettes cystoïdes qui se répartissent rapidement dans toutes les couches de la rétine. Ces lésions peuvent être totalement réversibles dans les formes favorables ou sous traitement.

Il existe parfois un œdème intracellulaire résultant d'une atteinte artérielle associée (occlusion artérielle cilioretinienne, forme avec retard circulatoire majeur dans l'artère centrale de la rétine) qui se manifeste cliniquement par un blanchiment de la rétine et sur l'OCT par une atteinte des couches internes et moyennes de la rétine (opacification de la couche nucléaire interne comme dans le syndrome *paracentral acute middle maculopathy*, diminution de l'épaisseur des couches des fibres optiques-cellules ganglionnaires-nucléaire interne, hyperréflexivité de la limitante moyenne). Ces lésions sont irréversibles et peuvent permettre un diagnostic rétrospectif.

L'OMV bénéficie des avancées en matière d'exploration grâce à l'angio-OCT, qui permet d'évaluer, de manière non invasive, à la fois l'œdème et la perfusion du lit capillaire, et aux nouveaux angiographes ultra-grand champ qui analysent mieux la perfusion de la rétine périphérique.

Les nouveaux traitements symptomatiques de l'OMV ont révolutionné le pronostic et la prise en charge des OVR. L'implant de dexaméthasone puis les anti-VEGF ont démontré une excellente efficacité sur la régression de l'OMV et la récupération visuelle. Certaines formes restent malheureusement

non améliorées principalement lorsqu'une ischémie maculaire existe.

Par ailleurs, le traitement et la surveillance de l'OMV ne résument pas la prise en charge d'une occlusion veineuse rétinienne. L'évaluation du contexte étiologique et la surveillance de la perfusion rétinienne restent indispensables pour éviter les complications les plus sévères (comme le glaucome néovasculaire qui n'est pas prévenu mais seulement retardé par les IVT). Le traitement au laser des zones ischémiques peut également améliorer le pronostic de cet OMV VEGF-dépendant.

Œdème maculaire inflammatoire

COORDONNÉ PAR M. WEBER

1 – ÉPIDÉMIOLOGIE

D. MONNET

L'essentiel

- ▶ L'uvéite a une incidence annuelle comprise entre 17 et 52 nouveaux cas pour 100 000, et une prévalence estimée entre 58 et 115/100 000 selon les études.
- ▶ L'âge moyen des patients ayant une uvéite est de 46 ± 21 ans.
- ▶ L'uvéite représente en moyenne près de 10 % des causes de cécité légale dans les pays développés.
- ▶ La principale cause de baisse visuelle au cours des uvéites est l'œdème maculaire (OM). Environ un tiers des patients atteints d'uvéite développent un OM, et 40 % des baisses visuelles au cours de l'uvéite sont dues à un OM.
- ▶ Les principaux facteurs de risque d'OM au cours d'une uvéite sont le caractère chronique de l'uvéite, l'importance de l'activité inflammatoire, le tabagisme, la présence d'une membrane épitrécinienne et l'étiologie de l'uvéite.
- ▶ L'OM représente un facteur décisionnel majeur dans le choix et le traitement des uvéites.

Définition – épidémiologie

■ UVÉITE ET ŒDÈME MACULAIRE

Le terme d'uvéite est synonyme d'inflammation intra-oculaire, et correspond à une variété très hétérogène d'étiologies pouvant survenir tant chez l'adulte que chez l'enfant. L'uvéite comprend près d'une trentaine de maladies inflammatoires caractérisées par une inflammation intra-oculaire et reste une cause majeure de perte d'acuité visuelle notamment parmi une population en âge de travailler. L'uvéite a une incidence annuelle admise comprise entre 17 et 52 nouveaux cas pour 100 000, et une prévalence estimée entre 58 et 115/100 000 selon les études [1, 2]. L'âge moyen des patients qui développent une uvéite est de $46 \pm 21,4$ ans. L'uvéite représente en moyenne près de 10 % des

causes de cécité légale dans les pays développés. Aux États-Unis, les uvéites sont responsables d'environ 30 000 nouveaux cas de cécité légale par an et de 2,8 à 10 % des cas de cécité légale. De même, l'uvéite représente de 10 à 15 % de l'ensemble des causes de cécité parmi une population en âge de travailler dans les pays développés [3]. Enfin, en pédiatrie, l'œdème maculaire (OM) inflammatoire représente la troisième cause de baisse de vision chez les enfants [4].

Les uvéites sont classées en fonction de leur localisation anatomique – antérieure, intermédiaire ou postérieure – et de leur durée d'évolution – aiguë si cette durée est inférieure à 3 mois et chronique au-delà (tableau 10-1) [5]. Tous les types d'uvéites sont susceptibles de se compliquer d'œdème maculaire cystoïde (OMC). L'OM est toutefois plus fréquent en cas d'uvéites postérieures ou intermédiaires, mais peut tout à fait compliquer une uvéite antérieure aiguë ou chronique, par propagation de l'inflammation au segment postérieur de l'œil.

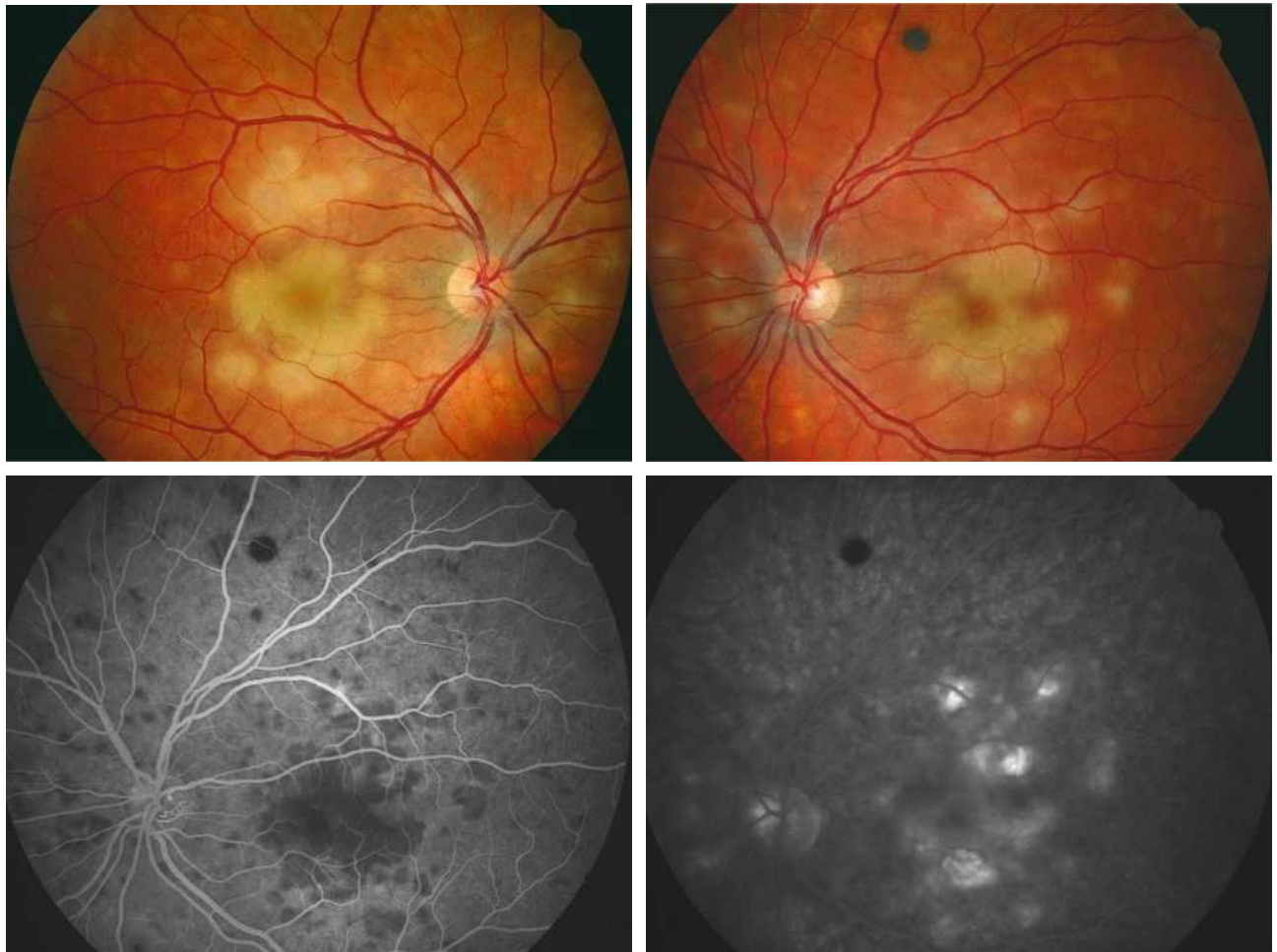
Tableau 10-1 – Classification des uvéites, fréquence de l'œdème maculaire [1, 2, 5, 13, 14].

Type	Site primaire de l'inflammation	Termes inclus	Répartition (%)	Fréquence de l'œdème maculaire cystoïde (%)
Antérieure	Chambre antérieure	Iritis Iridocyclite Cyclite antérieure	67-71	11-28
Intermédiaire	Vitré	Pars planite Cyclite postérieure	2,9-5,3	35-60
Postérieure	Rétine et/ou choroïde	Choroïdite diffuse, multifocale ou focale Choriorétinite Rétinite Neurorétinite	2,0-12,6	19-34
Panuvéite	3 sites précédents		5,9-14,5	18-66

■ ŒDÈME MACULAIRE INFLAMMATOIRE, MOYENS DIAGNOSTIQUES

Il n'existe pas de définition spécifique de l'OM inflammatoire ou compliquant les uvéites. La fréquence de l'OM dépend du moyen destiné à le mettre en évidence. L'OM peut être diagnostiqué cliniquement, notamment en cas d'épaississement maculaire franc. Toutefois, l'angiographie à la fluorescéine et/ou la tomographie par cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) permettent des diagnostics plus précoces comme pour les autres causes d'atteinte maculaire.

L'angiographie à la fluorescéine détecte des diffusions vasculaires, tandis que l'OCT met en évidence un épaississement anatomique. Toutefois, ces deux examens mesurent des désordres physiopathologiques différents. L'angiographie, dans le contexte inflammatoire, permet de détecter des signes d'uvéite postérieure, par l'existence de vascularites, de papillites, de foyers chori-rétiniens. Leur comportement angiographique, lors de la séquence angiographique, est un élément important qui permet d'orienter vers différentes entités (fig. 10-1). L'OCT est sans conteste l'examen le plus sensible pour mettre en évidence un œdème maculaire (voir chapitre 5). Toutefois, dans les OM d'origine inflammatoire,

**Fig. 10-1** Épithéliopathie en plaques.

Atteinte maculaire au cours d'une épithéliopathie en plaques. Noter l'atteinte bilatérale, le caractère typique angiographique avec hypofluorescence des lésions au temps précoce et hyperfluorescence au temps tardif.



L'épaisseur rétinienne semble mieux corrélée à l'acuité visuelle que les diffusions visibles à l'angiographie. De plus, l'OCT est un examen beaucoup moins invasif et il est de fait plus fréquemment utilisé pour documenter et suivre un OM au cours des uvéites.

Le mécanisme principal de l'OM inflammatoire est une rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) interne par les cytokines inflammatoires, à l'origine d'une fuite de liquide dans l'espace extracellulaire ; ce liquide s'accumule principalement dans la couche plexiforme externe et dans la couche nucléaire interne autour de la fovéa. La persistance d'un OM peut par ailleurs conduire à : une destruction définitive du réseau neuronal, une gliose ou une atrophie maculaire appréciée au mieux par l'examen en OCT [6].

■ FRÉQUENCE DE L'ŒDÈME MACULAIRE ET PRONOSTIC DES UVÉITES

Une perte sévère d'acuité visuelle est notée dans 10 à 25 % des yeux en fin de suivi pour uvéite, toutes étiologies confondues, la principale cause de baisse d'acuité visuelle définitive étant la présence d'un OMC [7]. Une large revue de la littérature indique que 31 % des patients ayant une uvéite développent un OMC, et que 40 % des baisses d'acuité visuelle au cours des uvéites unilatérales sont liées à un OMC. Parmi tous les patients atteints d'uvéite, 9 % ont une baisse d'acuité visuelle bilatérale inférieure à 3/10 sur le meilleur œil, liée dans 50 % des cas à un OMC.

Dans une étude rétrospective réalisée dans deux centres de référence au début des années 1990, 41 % des patients souffrant d'uvéite intermédiaire, 28 % ayant une uvéite postérieure et 53 % ayant une panuvéite présentaient un OMC responsable de 41 % des baisses d'acuité visuelle définitives et de 29 % des cécités observées dans cette cohorte de patients atteints d'uvéite [3]. Plus récemment, dans l'essai multicentrique sur le traitement par corticoïdes des uvéites (*multicenter uveitis steroid treatment [MUST]*), l'œdème maculaire était présent dans 36 % des yeux avec uvéite, avec une fréquence identique pour les patients souffrant d'uvéite intermédiaire ou postérieure [8].

Dans d'autres études, l'OM a été retrouvé dans 85 % des cas d'uvéite intermédiaire, 35 % des cas de panuvéite et 20 % des cas d'uvéite postérieure, responsable de plus de 30 % des pertes définitives d'acuité visuelle [9–11]. Par ailleurs, l'acuité visuelle ne serait pas le moyen le plus sensible pour détecter le retentissement fonctionnel de l'OM, y compris après sa résolution. Lorsqu'un OM survient, l'acuité visuelle diminue, sauf chez certains jeunes patients où elle est conservée sur les échelles habituelles utilisées en clinique courante. En revanche, la micropérimétrie ou la vision des contrastes ont montré un déficit fonctionnel chez ces mêmes patients. Ces discordances ont pu notamment être mises en évidence chez des patients souffrant d'uvéite associée aux arthrites juvéniles idiopathiques, à une épithéliopathie en plaques ou une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada [12].

Lorsque l'œdème est insuffisamment traité, ou récidive sur de nombreuses années, il finit par occasionner des dommages irréversibles des photorécepteurs maculaires, responsables d'une perte de l'acuité visuelle centrale plus ou moins prononcée [13]. De même, un OM peut passer à la chronicité et persister, en dépit du contrôle de l'uvéite. Il évolue alors pour son propre compte, sans être associé à d'autres signes d'uvéite postérieure active, et peut être qualifié d'OM de nature dégénérative avec un aspect caractéristique à l'OCT (voir chapitre 10.4).

En cas d'altération de la neurorétine, la baisse d'acuité visuelle est définitive et ce malgré une régression de l'œdème après traitement en OCT (disparition des kystes, épaisseur maculaire normale). À l'inverse, un OM d'apparition récente répond mieux au traitement et a un meilleur pronostic visuel [14].

Facteurs de survenue de l'œdème maculaire inflammatoire

■ FACTEURS DE RISQUE DE L'ŒDÈME MACULAIRE INFLAMMATOIRE

Des facteurs de risque indépendants de la cause des uvéites ont été identifiés et rapportés dans la littérature.

Dans une large revue multicentrique menée aux États-Unis, la prévalence de l'OM augmentait avec le caractère chronique de l'uvéite. Ainsi, la prévalence de l'OM était de 17 % à 1 an, augmentant à 30 % après 5 ans d'évolution [15].

Le fait d'être fumeur augmenterait le risque de récurrence inflammatoire, et est associé à un risque plus important de développer un OM en cas d'uvéite [16, 17].

La présence d'un OM inflammatoire est corrélée à l'activité inflammatoire et notamment à l'importance de la hyalite.

L'existence d'une membrane épirétinienne, plus fréquente dans le contexte d'une uvéite, favorise la survenue d'un OM et gêne sa résolution après traitement. L'épaississement maculaire est également plus important en cas de présence d'une membrane épirétinienne [18, 19].

De même, des facteurs pronostiques de moins bonne récupération visuelle après traitement ont été mis en évidence à plusieurs reprises et sont principalement : l'âge, une plus longue durée d'évolution, un décollement incomplet du vitré, une ischémie maculaire, un OMC initial sévère [7].

■ INFLUENCE DE L'ÉTIOLOGIE INFLAMMATOIRE DANS LA SURVENUE D'UN ŒDÈME

Toute uvéite, à tout moment de son évolution, peut se compliquer d'OMC. L'incidence des OM au cours des uvéites dépend en premier lieu de leurs causes. Cette relation entre l'étiologie de l'uvéite et le développement d'un OM est pourtant peu documentée, et très variable dans la littérature (tableau 10-2). Il est impossible de

Tableau 10-2 – Principales étiologies d'uvéite et fréquence de l'œdème maculaire cystoïde [7–11, 13, 14, 20].

Étiologies des uvéites	Fréquence de l'œdème maculaire/uvéite (%)	Fréquence de l'uvéite/œdème maculaire (%)
HLA B27	12–13	7,1–11,9
Toxoplasmose	7,5–21	
Sarcoïdose	59	3,4–11,1
Birdshot	50,5–100	5,0
Behçet	24	1,3
Vogt-Koyanagi-Harada	100	1,6
Ophtalmie sympathique	100	1,6
Choroïdite multifocale		4,8
Juvenile idiopathic arthritis (JIA)	60	1,0–2,4
Sclérites	13	
Idiopathique		62,7

détailler toutes les causes d'uvéite et leur risque potentiel d'OM. Nous ne rapporterons que quelques cas illustratifs pour chaque localisation d'uvéite et des cas où l'OM participe à la définition de l'entité.

UVÉITES ANTÉRIEURES

Un OM complique fréquemment les uvéites antérieures aiguës récidivantes ou les uvéites antérieures chroniques. L'OM est particulièrement fréquent dans les formes liées à l'antigène *human leukocyte antigen* (HLA) B27+, qui représentent approximativement la moitié des causes d'uvéite antérieure. Certaines séries rapportent une fréquence d'OM atteignant 30 % (tableau 10-2). Les autres causes d'uvéites antérieures aiguës se compliqueraient plus rarement d'OMC. La localisation initialement antérieure de l'uvéite est, en soi, un facteur de meilleur pronostic visuel en cas d'OM comparé aux œdèmes des uvéites intermédiaires ou postérieures [14, 20]. De même, la résolution ou l'absence de récurrence de l'OM sont hautement corrélées à la rupture de la barrière hémato-aqueuse du segment antérieur évaluée au mieux par le Tyndall protéique ou *flare*. L'existence de synéchies iridocristalliniennes, ainsi que le caractère hypotonisant des uvéites antérieures seraient des facteurs de risque spécifiques de la survenue d'un OM [14, 20].

UVÉITES INTERMÉDIAIRES

Le terme d'uvéite intermédiaire est utilisé pour le sous-groupe des uvéites où le vitré est le site principal de l'inflammation [5]. L'uvéite intermédiaire touche préférentiellement les enfants et adultes jeunes. La présence d'engainements vasculaires périphériques et/ou l'existence d'un OM sont des signes fréquemment associés à la hyalite et classiques au cours des uvéites interm-

diaires (fig. 10-2). L'OMC est donc fréquent en cas d'uvéite intermédiaire et s'associe volontiers à un œdème papillaire et à une hyalite. L'incidence de l'OMC au cours des uvéites intermédiaires varie de 28 à 52 % (tableau 10-2). Il est à noter que la présence d'une banquise (définissant anciennement les *pars planites*) représente un risque de résistance au traitement de l'OM, ainsi qu'un risque accru de baisse d'acuité visuelle définitive. À l'inverse, les condensations inflammatoires vitréennes seules (œufs de fourmi, boule de neige ou *snowballs*) ne sont pas associées à un risque accru d'OM et ne sont pas un facteur de mauvais pronostic [14].

L'OM est un critère décisionnel majeur dans la prise en charge thérapeutique des uvéites intermédiaires. En effet alors qu'une hyalite, signe cardinal de cette entité, peut être tolérée et surveillée, l'avènement d'un OM impose le recours à une corticothérapie par voie locale ou systémique. La survenue d'une complication maculaire est donc particulièrement recherchée dans les uvéites intermédiaires par des examens OCT réguliers.

UVÉITES POSTÉRIEURES

La localisation postérieure de l'inflammation est prédictive d'un moins bon pronostic visuel que les autres uvéites. En effet, au cours des uvéites postérieures, les OM sont plus fréquents et d'évolution plus souvent chronique. Paradoxalement, la cause d'uvéite postérieure la plus fréquente, représentée par la chorioretinite toxoplasmique, se complique très rarement d'OM inflammatoire. À l'inverse, une localisation maculaire du foyer parasitaire n'est pas exceptionnelle [21, 22] (voir chapitre 10). Parfois, l'aspect ou la fréquence de l'OM au cours d'uvéites postérieures aident au diagnostic étiologique. Nous détaillerons quelques cas en exemple.



Fig. 10-2 Uvéite intermédiaire.

Noter les condensations vitréennes (*snowballs*) et les engainements vasculaires périphériques (périphlébites).

La choriorétinopathie de type Birdshot est une uvéite postérieure bilatérale qui peut être considérée comme une uvéite postérieure modérée. Bien que rare, sa présentation clinique est caractérisée par l'existence de taches dépigmentées qui prédominent en rétine nasale [23]. La survenue d'un OM est particulièrement fréquente dans ce contexte et est rapportée dans plus de la moitié des cas [24, 25]. De plus, l'OM fait partie des critères confortant le diagnostic de la maladie [26]. Là encore, la survenue d'un OM est un critère décisionnel majeur dans la prise en charge thérapeutique de ces patients (fig. 10-3).

La maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est une uvéite postérieure avec décollements de rétine exsudatifs, associée à une pleïocytose du liquide céphalorachidien (LCR), des dépigmentations localisées (vitiligo, poliose) et une hypoacousie de perception. La survenue d'un décollement séreux rétinien maculaire pouvant être bulleux fait partie des critères diagnostiques révisés de la maladie. À la phase aiguë de la maladie, de nombreux points hyperfluorescents apparaissent en angiographie au niveau de l'épithélium pigmentaire et sont le point de départ de diffusions dans l'espace sous-rétinien. L'imagerie en OCT a mis en évidence des images de décollements séreux rétiens assez caractéristiques avec des murs verticaux, formant des espaces sous-rétiniens kystiques. Des images en OCT similaires sont rencontrées au cours de la phase aiguë des épithéliopathies en plaques mais avec une présentation clinique et angiographique très différente [27].

Le tableau de neurorétinite stellaire de Leber est caractérisé par l'association d'un œdème papillaire à une étoile maculaire (fig. 10-4). Ce tableau doit faire rechercher une cause infectieuse : en premier lieu une infection par *Bartonella henselae* (maladie des griffes du chat) mais aussi la leptospirose, une toxoplasmose et d'autres étiologies infectieuses plus rares. La régression des exsudats maculaires est assez lente et s'effectue sur 6 à 12 mois.

L'uvéite de reconstitution immunitaire (URI) est la manifestation inflammatoire la plus fréquente lors d'une reconstitution immunitaire après traitement antirétroviral, hautement actif, chez des patients immunodéprimés par le virus de l'immunodéficience

humaine (VIH) et ayant présenté une rétinite à cytomégalovirus (CMV). L'URI est corrélée à l'augmentation rapide des CD4, notamment lorsque ces derniers sont à nouveau supérieurs à 100/mm³. Le syndrome de restitution immunitaire est associé à des complications inflammatoires rétinienues, notamment à l'apparition quasi systématique d'un OM et d'une membrane épitrétnienne. L'OM est une cause majeure de perte d'acuité visuelle chez les patients VIH+. Dans l'étude rapportée par Kempen et al., les patients présentant un syndrome de reconstitution immunitaire avaient un risque 20 fois supérieur de développer un OMC [28, 29].

Absence d'œdème maculaire dans un contexte (pseudo-)inflammatoire

La présence d'un OM confirme en quelque sorte la nature inflammatoire de l'uvéite. Ainsi, un tableau d'uvéite ne se compliquant pas ou jamais d'OM doit faire évoquer un *masquerade syndrome*.

Deux tableaux cliniques particulièrement illustratifs peuvent ainsi être rappelés :

- le tableau clinique d'une uvéite antérieure avec de nombreux précipités rétroscémétiques d'aspect étoilé, parfois associée à une hyalite ou pseudo-hyalite de contiguïté sans formation de synéchie iridocristallinienne ou d'OM, et ce malgré de nombreuses années d'évolution, doit faire évoquer une cyclite hétérochromique de Fuchs ;

- un tableau d'uvéite intermédiaire avec une hyalite à gros grains chez une personne dite âgée sans OM doit faire redouter un lymphome intra-oculaire (fig. 10-5).



Fig. 10-3 Chorioretinopathie de Birdshot.

Noter les taches dépigmentées caractéristiques de la maladie et les engainements vasculaires.

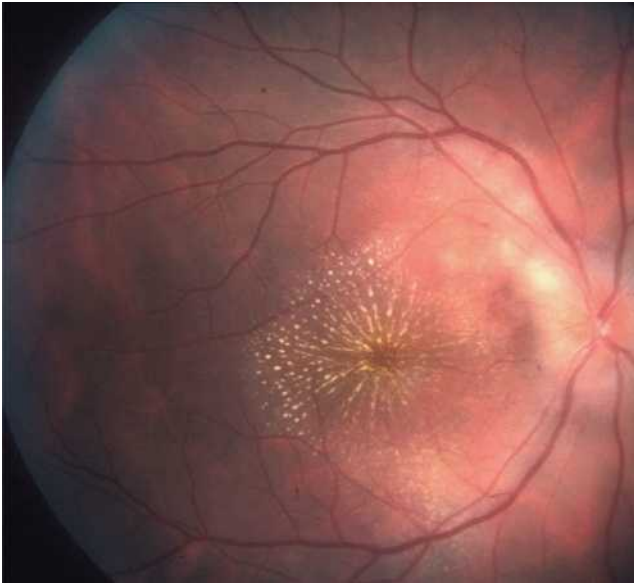


Fig. 10-4 Tableau clinique de neurorétinite stellaire de Leber.

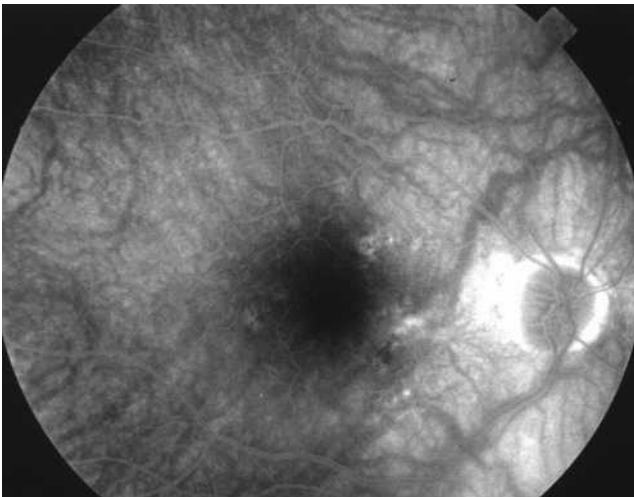


Fig. 10-5 Angiographie à la fluorescéine d'un patient souffrant de lymphome intra-oculaire avec hyalite sans aucun signe d'uvéite postérieure ni diffusion maculaire.

Conclusion

L'OM au cours des uvéites est la principale complication mettant en jeu le pronostic fonctionnel visuel. L'OM est un facteur décisionnel majeur dans le choix et l'intensité des traitements des uvéites. Pourtant, la fréquence de l'OM au cours des uvéites est assez mal connue et souvent variable d'une série à l'autre, dépendant de nombreux facteurs associés. De manière schématique, on peut retenir que plus l'inflammation est antérieure et plus le risque d'OM est faible et le pronostic favorable. De même, les OM associés à une uvéite active sur le plan inflammatoire ont un meilleur pronostic et de meilleures chances de récupération après

traitement, comparés aux OM évoluant de façon chronique associés ou non à une inflammation. La détection, le suivi de l'OM inflammatoire ont largement bénéficié des progrès de l'imagerie (OCT), et leur traitement évolue rapidement. Ces sujets seront développés dans les sous-chapitres suivants.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California, the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 491-500.
- [2] Bajwa A, Osmanzada D, Osmanzada S, et al. Epidemiology of uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clin Ophthalmol* 2015 ; 9 : 889-901.
- [3] Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness : a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80 : 844-8.
- [4] de Boer J, Wulffraat N, Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol* 2003 ; 87 : 879-84.
- [5] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 140 : 509-16.
- [6] Kempen JH, Sugar EA, Jaffe GJ, et al. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography for diagnosis of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 1852-9.
- [7] Tomkins-Netzer O, Talat L, Bar A, et al. Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 2387-92.
- [8] The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial Research Group. The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial : rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 550-61.
- [9] Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, et al. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004 ; 88 : 1159-62.
- [10] Mitkova-Hristova VT, Konareva-Kostianeva MI. Macular edema in uveitis. *Folia Med (Plovdiv)* 2012 ; 54 : 14-21.
- [11] Okada AA. Cystoid macular edema in uveitis. *Dev Ophthalmol* 2010 ; 54 : 14-21.
- [12] Tomkins-Netzer O, Isetova F, Bar A, et al. Functional outcome of macular edema in different retinal disorders. *Prog Retin Eye Res* 2015 ; 48 : 119-36.
- [13] Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 1446-9.
- [14] Levin MH, Pistilli M, Daniel E, et al. ; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study. Incidence of visual improvement in uveitis cases with visual impairment caused by macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 588-95.
- [15] Smith JA, Mackensen F, Sen HN, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 1544-51.
- [16] Roesel M, Ruttig A, Schumacher C, et al. Risk factors for the development of macular edema in noninfectious uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2011 ; 21 : 625-30.
- [17] Thorne JE, Daniel E, Jabs DA, et al. Smoking as a risk factor for cystoid macular edema complicating intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 841-6.
- [18] Domalpally A, Altaweel MM, Kempen JH, et al. ; MUST Trial Research Group. Optical coherence tomography evaluation in the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) trial. *Ocul Immunol Inflamm* 2012 ; 20 : 443-7.
- [19] Lehman B, Moshier E, Pahk P, et al. Epiretinal membranes in uveitic macular edema : effect on vision and response to therapy. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157 : 1048-55.
- [20] Monnet D, Breban M, Hudry C, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis : a study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 802-9.
- [21] Holland GN. Ocular toxoplasmosis : a global reassessment. Part II : disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 137 : 1-17.
- [22] Ouyang Y, Pleyer U, Shao Q, et al. Evaluation of cystoid change phenotypes in ocular toxoplasmosis using optical coherence tomography. *PLoS One* 2014 ; 9 : e86626.
- [23] Levinson RD, Monnet D. Imaging in birdshot chorioretinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 2012 ; 52 : 191-8.
- [24] Shah KH, Levinson RD, Yu F, et al. Birdshot chorioretinopathy. *Surv Ophthalmol* 2005 ; 50 : 519-41. Review.
- [25] Monnet D, Levinson RD, Holland GN, et al. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. III. Macular imaging at baseline. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 144 : 818-28.
- [26] Levinson RD, Brezin A, Rothova A, et al. Research criteria for the diagnosis of birdshot chorioretinopathy : results of an international consensus conference. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 141 : 185-7.
- [27] Lin D, Chen W, Zhang G, et al. Comparison of the optical coherence tomographic characters between acute Vogt-Koyanagi-Harada disease and acute central serous chorioretinopathy. *BMC Ophthalmology* 2014 ; 14 : 87.
- [28] Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, et al., for the Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group S. Course of Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy : five-year outcomes. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 2152-2161.e2.
- [29] Kempen JH, Min YI, Freeman WR, et al. Studies of ocular complications of AIDS Research Group. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 684-94.

2 – ŒDÈME MACULAIRE INFLAMMATOIRE – PHYSIOPATHOGÉNIE

M.-D. DE SMET

L'essentiel

- ▶ L'OM inflammatoire est le résultat de nombreux facteurs, dont la nature et l'importance varient en fonction de la durée, de l'étiologie de l'inflammation et de l'état fonctionnel de la rétine.
- ▶ Une infection, un stress endogène ou exogène vont provoquer l'activation de différents récepteurs qui conduisent, par l'intermédiaire de l'activation du *nuclear factor-kappa B* (NF-κB), à une réponse immunitaire innée à l'origine d'une altération de l'homéostasie rétinienne.
- ▶ La composante cytotoxique de l'œdème provient principalement du dysfonctionnement des canaux potassiques et aqueux présents à la surface des cellules de Müller et au niveau de l'épithélium pigmenté rétinien à l'origine d'œdèmes intra- et sous-rétiens.
- ▶ La composante vasogène de l'œdème qui fait suite à l'inflammation mène les cellules de Müller et les cellules microgliales à sécréter des facteurs inflammatoires responsables de la perte d'étanchéité de la BHR interne. La BHR externe au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine est également influencée par des facteurs inflammatoires causant une augmentation de sa perméabilité.
- ▶ D'autres facteurs peuvent contribuer à la présence et à l'importance d'un OM inflammatoire : une traction vitréomaculaire, une ischémie maculaire, des séquelles d'un OM chronique avec apoptose des cellules de Müller.

L'OM inflammatoire est une des causes les plus fréquentes d'une baisse permanente de la vision chez les patients atteints d'uvéïte. Elle est présente selon certaines études chez plus de 60 % des patients atteints de maladie de Birdshot, de sarcoïdose ou d'uvéïte intermédiaire dont la durée est supérieure à 1 an [1–4]. Chez l'enfant, sa prévalence augmente en fonction de la chronicité de l'inflammation, l'OM inflammatoire étant présent dans 17 % des cas à 1 an et 35 % à 5 ans [5]. L'OM inflammatoire est donc plus souvent la conséquence d'une inflammation chronique que d'une inflammation aiguë. La chronicité implique également des altérations structurelles et donc une susceptibilité accrue aux phénomènes tractionnels et aux effets d'une ischémie parafovéolaire.

L'OM inflammatoire est le résultat de nombreux facteurs dont l'importance varie en fonction de la durée, de l'étiologie de l'inflammation et de l'état fonctionnel de la rétine. Le contrôle de l'inflammation, important en phase aiguë, n'est pas forcément aussi critique dans des formes chroniques où les séquelles cicatricielles peuvent avoir des effets tout aussi sévères, nécessitant une modification de l'approche thérapeutique.

Comprendre l'OM inflammatoire implique de comprendre le rôle de l'inflammation au niveau de la rétine, de la réponse tissulaire qu'elle induit, des influences externes qui l'affectent, et des éventuelles séquelles générées. C'est grâce à ces notions et aux acteurs de l'homéostasie rétinienne qu'il est possible d'élaborer les pistes menant à des stratégies thérapeutiques.

I Rôle de l'inflammation

La réponse immunitaire se caractérise par deux mécanismes principaux :

- une réponse innée primaire, rapide et programmée mais dépourvue de mémoire ;
- une réponse adaptative, plus lente et dirigée vers des éléments spécifiques locaux. Cette dernière est capable d'éliminer un élément pathogène de façon précise, efficace et permet si nécessaire de générer une réponse immunitaire rapide et spécifique lors d'un rappel ultérieur.

Le système immunitaire inné est principalement responsable de l'homéostasie et fonctionne à travers trois principaux types de récepteurs ou mécanismes :

- des lectines et les protéines C réactives qui activent le complément ;
- des récepteurs endocytiques tels que les récepteurs tolls (*toll-like receptors* [TLR]) captant directement des antigènes et activant les cellules immunitaires ;
- la reconnaissance d'alarmines, molécules endogènes produites par des cellules endommagées ou nécrotiques [6–9]. Ces dernières permettent au système immunitaire inné d'intervenir en l'absence d'infection sur des tissus stressés ou endommagés et de favoriser dans la mesure du possible leur guérison et un retour à l'homéostasie. Leur sécrétion est augmentée en présence de radicaux libres, de monoxyde d'azote et d'hyperglycémie. Les alarmines peuvent se lier aux TLR, au récepteur de l'interleukine 1 (IL-1) et induisent l'activation du *nuclear factor-kappa B* ou NF-κB (fig. 10-6).

L'infection et le traumatisme tissulaire sont deux conditions extrêmes, capables d'activer le système immunitaire inné mais à divers degrés selon la sévérité de l'agression. Les éléments constitutifs de la réponse immunitaire ont été décrits au chapitre 4.7. Il existe une réponse immunologique commune aux stress endogènes ou exogènes. La réponse est modulée en fonction de la sévérité de l'agression, le processus réparateur (para-inflammatoire) causant des altérations passagères ou permanentes, en fonction de sa durée et de son intensité. Plus le stress tissulaire oxydatif est

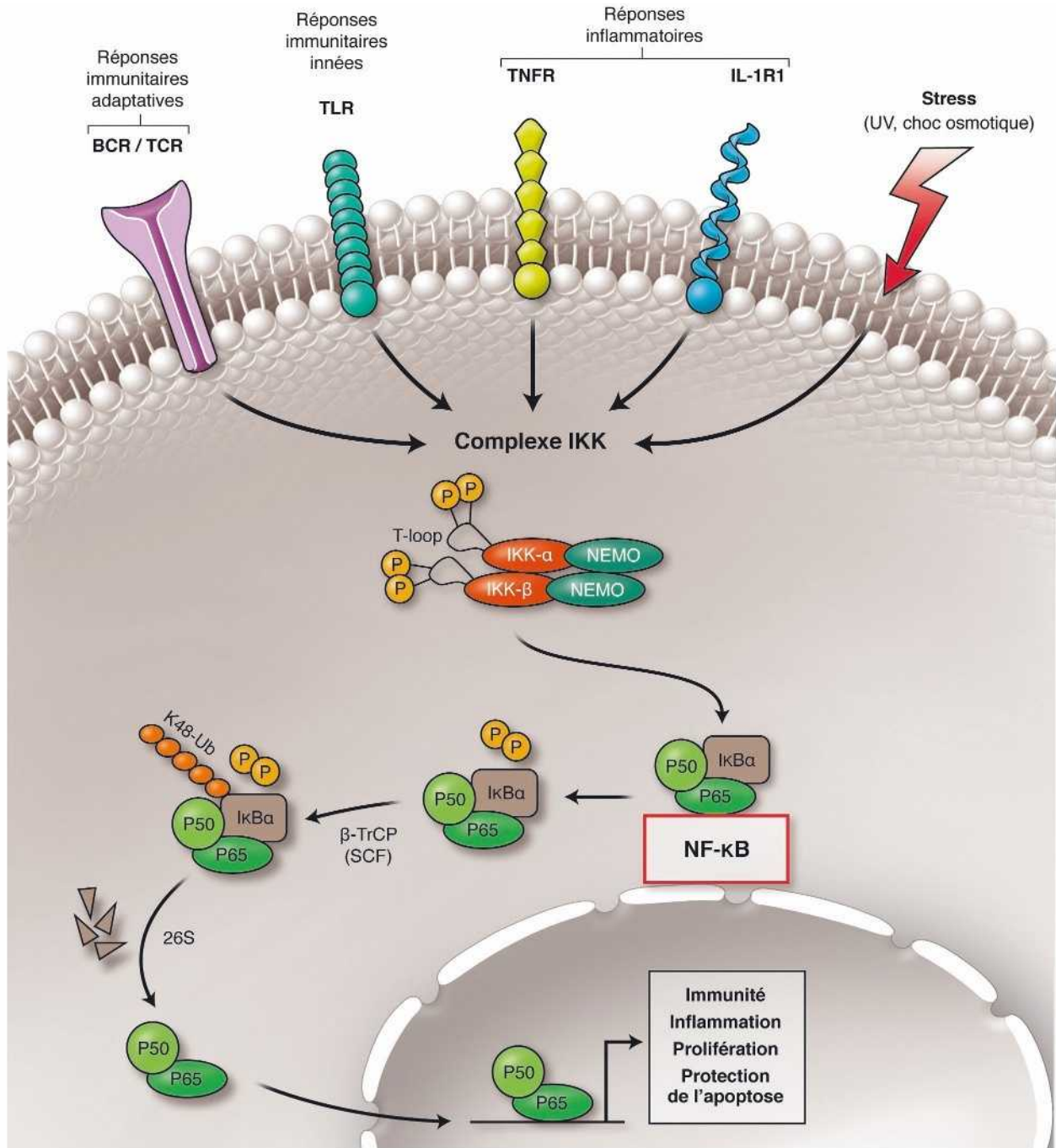


Fig. 10-6 Mécanismes par lesquels la stimulation de différents récepteurs au cours d'une uvéite conduit à l'activation du NF-κB (nuclear factor-kappa B) impliqué dans la réponse immunitaire à l'origine de la dérégulation de l'homéostasie rétinienne.

BCR : B cell receptor ; IKK : inhibitor of nuclear factor kappa kinase ; IL-R : interleukin receptor ; NEMO : nuclear factor kappa B essential modulator ; TCR : T cell receptor ; TNFR : tumor necrosis factor receptor.

important, plus la réponse immunitaire est stimulée. Dans le cas de la rétine et du cerveau, cette réponse mène à l'altération d'un équilibre très fin de l'homéostasie qui est nécessaire à sa fonction.

Du point de vue clinique, le phénotype observé dépendra du degré de l'agression et de sa nature. L'OM peut se limiter à la zone nucléaire interne, s'étendre vers les couches plus superficielles de la rétine avant d'impliquer la rétine complète [10]. Elle peut affecter principalement l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) causant un décollement séreux associé à plus ou moins d'œdème rétinien [11, 12]. Elle peut prendre des formes plus particulières, par exemple dans la sclérose en plaques, où une inflammation microkystique diffuse est visible au niveau de la plexiforme interne [13]. Dans tous les cas, le phénotype résulte

de l'addition des effets cytotoxiques et vasogènes résultant de l'agression immunitaire.

Œdème maculaire cytotoxique (fig. 10-7)

La rétine est composée d'unités neurovasculaires dont l'activité optimale dépend d'une homéostasie propice à la neurotransmission. Elle requiert une capacité rapide d'adaptation liée à une grande variabilité de l'activité neuronale, ce qui implique des

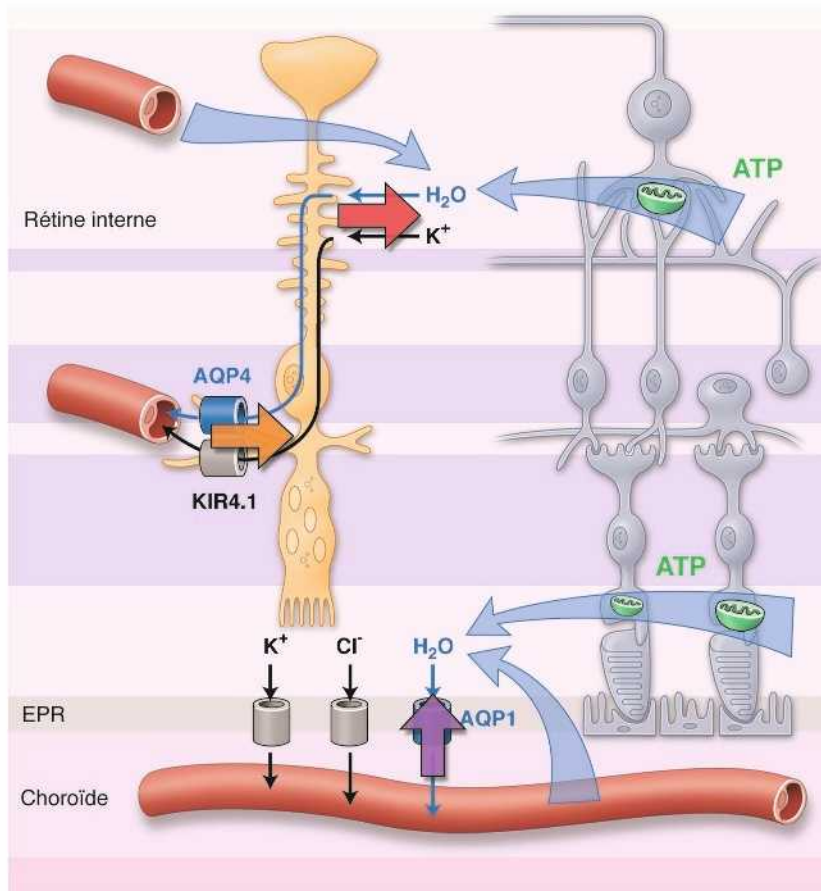


Fig. 10-7 Composante cytotoxique de l'œdème.

Elle provient principalement du dysfonctionnement des canaux potassiques et aqueux (Kir4-1 et aquaporines) présents à la surface des cellules de Müller et au niveau de l'épithélium pigmenté rétinien (EPR) à l'origine : d'un œdème intrarétinien par non-absorption de l'eau intercellulaire (flèche rouge) et non-élimination de l'eau présente dans les cellules de Müller vers les capillaires rétiens (flèche orange) par le biais des canaux Kir4.1 et aquaporines ; d'un œdème sous-rétinien par non-réabsorption de l' H_2O par les canaux aquaporines présents au niveau de l'EPR (flèche violette).

flux importants en eau et en ions. La dépolarisation, menant à un signal nerveux, implique une rapide migration d'ions sodium et calcium vers l'intérieur des neurones activés, alors que le potassium sort de ceux-ci. Le tampon permettant de limiter les variations extracellulaires du potassium est assuré par les cellules de Müller, où des canaux rectifiant du potassium, Kir4.1 (bidirectionnel) et Kir2.1 (dirigé vers la cellule), se chargent du transfert rapide des ions vers le milieu intracellulaire. Dans un état non enflammé, les K^+ -inwardly rectifying channels 2.1 (Kir2.1) s'expriment à proximité des cellules d'origine neuronale, alors que les Kir4.1 se retrouvent principalement à proximité des capillaires rétiens où ils favorisent, avec les aquaporines 4, l'extrusion de l'eau et des ions K^+ vers la circulation sanguine [14]. Ainsi dans des conditions normales, le flux ionique et aqueux est surtout dirigé vers les capillaires rétiens. Il dépend d'un processus actif et adénosine 5'-triphosphate (ATP) dépendant [15].

Dans un contexte inflammatoire, la localisation des récepteurs Kir4.1 change avec une distribution uniforme à la surface de la cellule de Müller ou, plus souvent, à proximité de la membrane limitante externe de la rétine. On note alors également une diminution de la synthèse des canaux [16, 17]. Ces altérations favorisent la formation d'œdème intracellulaire et l'accumulation de liquide sous-rétinien, toutes deux observées dans l'OM inflammatoire [12]. Cette altération fonctionnelle des cellules de Müller est perçue comme étant un des mécanismes fondamentaux du développement de l'OM cytotoxique. À l'état pur, ce type d'œdème est caractérisé par une absence de fuite à l'angiographie en fluo-

rescence malgré la présence d'œdème sur l'OCT. Cette anomalie fonctionnelle est plus fréquente chez les patients âgés, probablement en raison d'une perte progressive de la conductance du potassium liée à l'âge, indiquant une diminution la capacité des cellules de Müller à excréter l'eau et les ions potassium [18].

Les autres éléments de l'unité neurovasculaire sont les cellules microgliales et les vaisseaux rétiens. Au chapitre 4.7, nous avons évoqué le rôle des cellules microgliales dans la surveillance immunitaire et l'homéostasie cellulaire de la rétine. Bien que surtout dirigées vers le maintien d'un état non inflammatoire, elles peuvent développer un profil pro-inflammatoire [19]. L'expression d'HLA de classe II, de CD45 et CD68 les rend présentatrices d'antigènes, alors que la sécrétion d'IL-1, IL-8, chemokine ligand 2 (CCL2) et CX3C chemokine receptor 1 (CX3CR1) permettent le recrutement d'autres cellules inflammatoires et l'altération de l'activité des cellules de Müller [20–24]. L'altération du passage de ces cellules à travers l'EPR favorise leur accumulation dans l'espace sous-rétinien où la sécrétion de facteurs inflammatoires entraîne une aggravation de l'inflammation, de la dysfonction des cellules de Müller mais aussi de l'EPR [25].

Œdème maculaire vasogénique

Dans la plupart des cas d'OM inflammatoire, une importante composante vasogène est présente. L'inflammation conduit les cellules

de Müller et les cellules microgliales à sécréter différentes substances, dont le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), du *tumor necrosis factor α* (TNF- α), des IL-1 β et des prostaglandines responsables de la perte d'étanchéité des BHR interne et externe [26–30]. D'autres protéines dérivées du complément ou de la cascade de coagulation ont également un effet sur l'œdème, en particulier la thrombine et la fibrinogène [31, 32]. En réponse aux lésions tissulaires générées par exemple par une traction vitréomaculaire, ces protéines favorisent, dans l'espace extracellulaire, la formation d'interstices dans la BHR et la sécrétion du VEGF [33].

D'un point de vue anatomique, les capillaires rétiens sont entourés par une gaine formée par les cellules de Müller. Une rupture de la BHR lors d'une atteinte ischémique ou inflammatoire entraîne une rapide activation des cellules de Müller [21]. Normalement, à l'état de repos, les astrocytes rétiens, les cellules microgliales et les cellules de Müller sécrètent des facteurs qui favorisent le maintien de la BHR tels que le *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF), la thrombospondine 1, le *transforming growth factor* (TGF- β) et le *pigment epithelium-derived factor* (PEDF) [34, 35]. Le PEDF exprimé par les cellules neuronales et gliales réduit l'expression du VEGF et du *basic fibroblast growth factor* (bFGF) dans les cellules de Müller [36]. Le PEDF est lui-même régulé par des facteurs solubles produits par les cellules endothéliales tels que l'acide rétinique et le 17 β -estradiol [37]. Une baisse de la sécrétion de PEDF, en présence d'inflammation, entraîne une augmentation de la sécrétion de VEGF [37, 38] et donc de la perméabilité des capillaires. L'inflammation conduit les cellules de Müller à sécréter d'autres facteurs tels que des métalloprotéases matricielles (MMP), en particulier MMP-9, qui causent une perte de l'étanchéité de la barrière par une dégradation des jonctions entre les cellules, plus particulièrement par une protéolyse de l'occludine [39–41]. Cette sécrétion des métalloprotéases est aussi stimulée par le TNF et le bFGF également issus de l'activation des cellules de Müller.

L'étanchéité de la BHR externe est également influencée par des facteurs inflammatoires. En présence d'IL-1, IL-2 et du TNF- α , la synthèse de cyclo-oxygénases (COX), en particulier le COX-2, est stimulée. Cette dernière est responsable de la synthèse des prostaglandines PGE2 et PGF2- α , impliquées dans l'OM inflammatoire [42]. Le TNF- α et l'interféron γ (IFN- γ) également présents en cas d'inflammation causent une augmentation de la perméabilité de l'EPR [43,44]. Un autre facteur contribuant à l'hyperperméabilité est l'augmentation des taux d'oxyde d'azote inductible accompagnant l'inflammation [45, 46]. Une baisse de la transmigration des médiateurs cellulaires de l'inflammation augmente la sévérité de l'inflammation et diminue la fonction de la pompe épithéliale [44, 45, 47].

I Autres facteurs

Les membranes épitréiniennes par leur effet tractionnel peuvent contribuer à l'aggravation de l'œdème. Le stress mécanique concentré sur un nombre restreint de cellules de Müller peut induire la sécrétion de facteurs inflammatoires ou vasogènes [48]. On sait que l'inflammation contribue à la formation de membranes [32], alors que celles-ci ne progressent pas lorsque l'inflammation est contrôlée [49]. Les membranes inflammatoires contiennent un nombre important de cellules microgliales, de macrophages ainsi que des extensions des cellules de Müller [50, 51]. La présence de ces cellules les distingue des autres membranes épitréiniennes. Des facteurs inflammatoires sont souvent associés : ils comprennent le TNF- α , du complément activé (classique et alternatif), du fibrinogène, ainsi que d'autres éléments constitutifs de la réponse

immunitaire innée [31, 52]. L'inflammation peut donc mener à la formation de membranes épitréiniennes tractionnelles [53]. Le fibrinogène et le TNF- α ont un rôle particulièrement important dans ce processus [52–54]. La présence, mais surtout la croissance ou l'aggravation des membranes épitréiniennes peuvent donc être interprétées comme des signes d'une inflammation active, nécessitant un traitement adéquat d'ordre médical ou chirurgical.

L'ischémie maculaire est souvent présente dans les OM inflammatoires [4, 55], en particulier dans la maladie de Behçet, les collagénopathies (lupus et autres), l'uvéïte granulomateuse et la sarcoïdose oculaire [4, 55, 56]. L'ischémie rétinienne cause une augmentation du taux extracellulaire de glutamate. Dans un premier temps, le volume des cellules ganglionnaires s'accroît sous l'effet du glutamate, alors que dans la phase chronique, ce sont les cellules de Müller qui deviennent œdémateuses contribuant ainsi à l'expansion de la couche nucléaire interne et de l'épaisseur de la rétine [57, 58]. Une altération du transport des solutés et de l'eau est à la base de ce phénomène qui peut être inhibé en réduisant l'expression des aquaporines 4 et des canaux Kir 4.1 [58, 59], notamment par des corticostéroïdes. Il en résulte une normalisation de l'apparence des cellules de Müller [60, 61]. La réponse thérapeutique dans ce contexte n'est pas liée à un effet anti-inflammatoire mais à un mécanisme direct au niveau de ces cellules. Il permet une amélioration du transfert des fluides vers les capillaires rétiens (surtout au niveau du plexus profond) ou une efficacité accrue de la pompe de l'EPR [62].

I Conséquences tardives

Au-delà des effets sur la vascularisation rétinienne et sur l'interface vitréomaculaire, l'œdème chronique engendre des modifications importantes dans la structure même de la rétine. Yanoff avait observé, dans des cas d'OM chronique, de larges kystes maculaires et un gonflement massif des cellules endothéliales obstruant ainsi la presque totalité de la lumière capillaire [63]. La perte d'étanchéité du réseau capillaire, malgré l'absence d'inflammation rétinienne, a été observée par angiographie en fluorescence dans un certain nombre de cas, souvent accompagnée par une diffusion au niveau de la tête du nerf optique [4, 64]. La perte des cellules de Müller par apoptose conduit à la formation de larges kystes intrarétiens, souvent associés à un œdème intracellulaire des cellules de Müller environnantes [65]. La densité des cellules de Müller résiduelles visibles sur des OCT transversaux permettrait de prédire la fonction visuelle résiduelle [66]. Même à ce stade, il est possible d'augmenter l'acuité visuelle en traitant l'œdème résiduel en améliorant le fonctionnement de la pompe de l'EPR ou l'étanchéité de la barrière hémato-oculaire même en l'absence d'inflammation [4].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lardenoye CWTA, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmol* 2006 ; 113 : 1446-9.
- [2] Monnet D, Levinson RD, Holland GN, et al. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. III. Macular imaging at baseline. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 144 : 818-28.e812.
- [3] Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009 ; 147 : 11-21.e11.
- [4] de Smet MD, Okada AA. Cystoid macular edema in uveitis. *Dev Ophthalmol* 2010 ; 47 : 136-47.
- [5] Smith JA, Mackensen F, Sen HN, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmol* 2009 ; 116 : 1544-51.
- [6] Oppenheim JJ, Dong HF, Plotz P, et al. Autoantigens act as tissue-specific chemoattractants. *J Leukoc Biol* 2005 ; 77 : 854-61.
- [7] Medzhitov R, Janeway CA Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science* 2002 ; 296 : 298-300.



- [8] Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell* 2014 ; 54 : 281-8.
- [9] Dumitriu IE, Baruah P, Manfredi AA, et al. HMGB1 : guiding immunity from within. *Trends Immunol* 2005 ; 26 : 381-7.
- [10] Munk MR, Ram R, Rademaker A, et al. Influence of the vitreomacular interface on the efficacy of intravitreal therapy for uveitis-associated cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2015 ; 93 : 561-7.
- [11] Ouyang Y, Pleyer U, Shao Q, et al. Evaluation of cystoid change phenotypes in ocular toxoplasmosis using optical coherence tomography. *PLoS One* 2014 ; 9 : e86626.
- [12] Tran THC, de Smet MD, Bodaghi B, et al. Uveitic macular oedema : correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Brit J Ophthalmol* 2008 ; 92 : 922-7.
- [13] Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, et al. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain* 2012 ; 135 : 1786-93.
- [14] Kofuji P, Biedermann B, Siddharthan V, et al. Kir potassium channel subunit expression in retinal glial cells: implications for spatial potassium buffering. *Glia* 2002 ; 39 : 292-303.
- [15] Kusaka S, Puro DG. Intracellular ATP activates inwardly rectifying K⁺ channels in human and monkey retinal Müller (glial) cells. *J Physiol* 1997 ; 500 : 593-604.
- [16] Pannicke T, Ueckermann O, Iandiev I, et al. Ocular inflammation alters swelling and membrane characteristics of rat Müller glial cells. *J Neuroimmunol* 2005 ; 161 : 145-54.
- [17] Liu XQ, Kobayashi H, Jin ZB, et al. Differential expression of Kir4.1 and aquaporin 4 in the retina from endotoxin-induced uveitis rat. *Mol Vis* 2007 ; 13 : 309-17.
- [18] Bringmann A, Kohlen L, Wolf S, et al. Age-related decrease in potassium currents in human retinal glial (Müller) cells. *Can J Ophthalmol* 2003 ; 38 : 464-8.
- [19] Forrester JV, Xu H, Kuffová L, et al. Dendritic cell physiology and function in the eye. *Immunol Rev* 2010 ; 234 : 282-304.
- [20] Zeng HY, Green WR, Tso MOM. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126 : 227-32.
- [21] Runger-Brändle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 1971-80.
- [22] Rangasamy S, McGuire PG, Franco Nitta C, et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina : role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e108508.
- [23] Zhang W, Rojas M, Lilly B, et al. NAD(P)H oxidase-dependent regulation of CCL2 production during retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 ; 50 : 3033-40.
- [24] Zhang M, Xu GT, Liu W, et al. Role of fractalkine/CX3CR1 interaction in light-induced photoreceptor degeneration through regulating retinal microglial activation and migration. *PLOS One* 2012 ; 7 : e35446.
- [25] Mori S, Behar-Cohen F, De Kozak Y, et al. Microglia/macrophages migrate through retinal epithelium barrier by a transcellular route in diabetic retinopathy. Role of PKC in the gotokakizaki rat model. *Am J Pathol* 2011 ; 179 : 942-53.
- [26] Wang JJ, Zhu M, Le YZ. Functions of Müller cell-derived vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *W J Diabetes* 2015 ; 6 : 726-33.
- [27] Wang J, Xu X, Elliott MH, et al. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes - induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes* 2010 ; 59 : 2297-305.
- [28] Claudio L, Martiny LA, Brosnan CF. Ultrastructural studies of the blood-retina barrier after exposure to interleukin-1 beta or tumor necrosis factor-alpha. *Lab Invest* 1994 ; 70 : 850-61.
- [29] Luna JD, Chan CC, Derevanik NL, et al. Blood-retinal barrier (BRB) breakdown in experimental autoimmune uveoretinitis : comparison with vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor α , and interleukin-1 β -mediated breakdown. *J Neurosci Res* 1997 ; 49 : 268-80.
- [30] Derevanik NL, Viores SA, Xiao WH, et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 ; 43 : 2462-7.
- [31] Polreis A, Funk M, Breitwieser FP, et al. Quantitative proteomics of aqueous and vitreous fluid from patients with idiopathic epiretinal membranes. *Exp Eye Res* 2013 ; 108 : 48-58.
- [32] Joshi M, Agrawal S, Christoforidis JB. Inflammatory mechanisms of idiopathic epiretinal membrane formation. *Mediat Inflamm* 2013 ; 2013 : 192582.
- [33] Bian ZM, Elnor SG, Elnor VM. Thrombin-induced VEGF expression in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 ; 48 : 2738-46.
- [34] Igarashi Y, Chiba H, Utsumi H, et al. Expression of receptors for glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and neurturin in the inner blood-retinal barrier of rats. *Cell Struct Funct* 2000 ; 25 : 237-41.
- [35] Yafai Y, Iandiev I, Lange J, et al. Basic fibroblast growth factor contributes to a shift in the angioregulatory activity of retinal glial (Müller) cells. *PLoS One* 2013 ; 8 : e68773.
- [36] Aymerich MS, Alberdi EM, Martinez A, Becerra SP. Evidence for pigment epithelium-derived factor receptors in the neural retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 ; 42 : 3287-93.
- [37] Yafai Y, Lange J, Wiedemann P, et al. Pigment epithelium-derived factor acts as an opponent of growth-stimulatory factors in retinal glial-endothelial cell interactions. *Glia* 2007 ; 55 : 642-51.
- [38] Zhang SX, Wang JJ, Gao GP, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is an endogenous antiinflammatory factor. *FASEB J* 2006 ; 20 : 323-5.
- [39] Behzadian MA, Wang XL, Windsor LJ, et al. TGF- β increases retinal endothelial cell permeability by increasing MMP-9 : possible role of glial cells in endothelial barrier function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 ; 42 : 853-9.
- [40] Giebel SJ, Menicucci G, McGuire PG, Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in the alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest* 2005 ; 85 : 597-607.
- [41] De Groef L, Salinas-Navarro M, Van Imschoot G, et al. Decreased TNF levels and improved retinal ganglion cell survival in MMP-2 null mice suggest a role for MMP-2 as TNF Sheddase. *Mediat Inflamm* 2015 ; 2015 : 108617.
- [42] Chin MS, Nagineni CN, Hooper LC, et al. Cyclooxygenase-2 gene expression and regulation in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 ; 42 : 2338-46.
- [43] Zech JC, Pouvreau I, Cotinet A, et al. Effect of cytokines and nitric oxide on tight junctions in cultured rat retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998 ; 39 : 1600-8.
- [44] Peng S, Gan G, Rao VS, Adelman RA, Rizzolo LJ. Effects of proinflammatory cytokines on the claudin-19 rich tight junctions of human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 5016-28.
- [45] Holtkamp GM, Kijlstra A, Peek R, de Vos AF. Retinal pigment epithelium-immune system interactions: cytokine production and cytokine-induced changes. *Prog Ret Eye Res* 2001 ; 20 : 29-48.
- [46] Goureau O, Hicks D, Courtois Y. Human retinal pigmented epithelial cells produce nitric oxide in response to cytokines. *Biochem Biophys Res Comm* 1994 ; 198 : 120-6.
- [47] Abe T, Sugano E, Saigo Y, Tamai M. Interleukin-1 beta and barrier function of retinal pigment epithelial cells (ARPE-19) : aberrant expression of junctional complex molecules. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ; 44 : 4097-104.
- [48] Schubert H. Cystoid macular edema : the apparent role of mechanical factors. *Prog Clin Biol Res* 1989 ; 312 : 277-91.
- [49] Nazari H, Rao N. Longitudinal morphometric analysis of epiretinal membrane in patients with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2013 ; 21 : 2-7.
- [50] Snead DR, James S, Snead MP. Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: epiretinal membrane formation. *Eye (Lond)* 2008 ; 22 : 1310-7.
- [51] Sheybani A, Harocopus GJ, Rao PK. Immunohistochemical study of epiretinal membranes in patients with uveitis. *J Ophthalmol Inflamm Infect* 2012 ; 2 : 243-8.
- [52] Harada C, Mitamura Y, Harada T. The role of cytokines and trophic factors in epiretinal membranes : involvement of signal transduction in glial cells. *Prog Retin Eye Res* 2006 ; 25 : 149-64.
- [53] Theocharis IP. Fibrinogen and rhegmatogenous retinal detachment : a pilot prospective study. *Clin Ophthalmol* 2010 ; 4 : 73-6.
- [54] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis : therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med* 2012 ; 18 : 1028-40.
- [55] Forooghian F, Yeh S, Faia LJ, Nussenblatt RB. Uveitis foveal atrophy. *Arch Ophthalmol* 2009 ; 127 : 179-86.
- [56] Bentley CR, Stanford MR, Shilling JS, et al. Macular ischemia in posterior uveitis. *Eye* 1993 ; 7 : 411-4.
- [57] Kaur C, Sivakumar V, Yong Z, et al. Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats : the beneficial effect of melatonin administration. *J Pathol* 2007 ; 212 : 429-39.
- [58] Da T, Verkman AS. Aquaporin-4 gene disruption in mice protects against impaired retinal function and cell death after ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 ; 45 : 4477-83.
- [59] Rehak M, Hollborn M, Iandiev I, et al. Retinal gene expression and Müller cell responses after branch retinal vein occlusion in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 ; 50 : 2359-67.
- [60] Ueckermann O, Kutzera F, Wolf A, et al. The glucocorticoid triamcinolone acetonide inhibits osmotic swelling of retinal glial cells via stimulation of endogenous adenosine signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 2005 ; 315 : 1036-45.
- [61] Zhao M, Bouquet E, Valamanesh F, et al. Differential regulations of AQP4 and Kir4.1 by triamcinolone acetonide and dexamethasone in the healthy and inflamed retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 6340-7.
- [62] Reichenbach A, Bringmann A. Müller cells in the diseased retina. Müller cells in the healthy and diseased retina. Heidelberg : Springer ; 2010, p. 215-301.
- [63] Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC, Jr. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984 ; 28 : 505-11.
- [64] Peliti Gürlü V, Alimgil ML, Esgin H. Fluorescein angiographic findings in cases with intermediate uveitis in the inactive phase. *Can J Ophthalmol* 2007 ; 42 : 107-9.
- [65] Wolter JR. The histopathology of cystoid macular edema. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 1981 ; 216 : 85-101.
- [66] Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 2741-8.

3 – ŒDÈME MACULAIRE AU COURS DES UVÉITES : CLINIQUE, BILAN ÉTIOLOGIQUE, TYNDALLOMÈTRE LASER

E. CHAMPION, N. MASSAMBA, C. FARDEAU, P. LEHOANG, B. BODAGHI

L'essentiel

- L'OM peut compliquer les uvéites antérieures, intermédiaires ou postérieures, qui relèvent d'étiologies très diverses, infectieuses ou auto-immunes. La rupture des BHR interne ou externe contribue à la genèse de l'OM inflammatoire.
- Le diagnostic est avant tout clinique et nécessite l'examen minutieux de toutes les structures oculaires afin de réaliser le bilan d'extension et d'orienter l'analyse étiologique de l'œdème. Il sera confirmé par la tomographie en cohérence optique qui s'est imposée par ses qualités d'examen non invasif, reproductible et sensible, notamment dans cette indication.
- L'angiographie rétinienne à la fluorescéine complétée par l'infracyanine permet, en plus de l'analyse maculaire, le dépistage des vasculites associées, leur éventuel caractère occlusif, le diagnostic d'une papillite associée, de granulomes choroïdiens, de complications néovasculaires pré-rétiniennes, prépapillaires ou choroïdiennes. Elle fournit des arguments étiologiques et peut être nécessaire pour apprécier la réponse thérapeutique.
- Le traitement de l'OM inflammatoire relève de traitements spécifiques en cas d'étiologies infectieuses qui pourraient nécessiter l'adjonction d'anti-inflammatoire en cas de persistance de l'OM.
- Il est important de dépister précocement cette complication car elle grève fortement le pronostic visuel. Sa prise en charge précoce a pour but d'éviter le passage à la chronicité de l'œdème, dont le pronostic fonctionnel après plusieurs mois d'évolution est médiocre.

L'OM est un épaississement rétinien dans l'aire maculaire par rupture des BHR interne et/ou externe. Le liquide extracellulaire s'accumule en logettes intrarétiniennes ou dans l'espace sous-rétinien. Les médiateurs pro-inflammatoires jouent un rôle majeur dans l'apparition de l'œdème [1].

L'OM inflammatoire peut compliquer les uvéites antérieures, intermédiaires ou postérieures ou a fortiori totales (fig. 10-8). Celles-ci relèvent d'étiologies très variées, infectieuses, auto-immunes ou demeurent idiopathiques malgré des bilans extensifs [2-4]. La prévalence de l'OM uvéitique a été évaluée à 33 % sur au moins un œil d'une cohorte de 529 patients [5]. Les panuvéites et les uvéites intermédiaires sont les plus pourvoyeuses d'OM avec la présence de cette complication dans 66 et 65 % des cas respectivement ; viennent ensuite la sarcoïdose, la rétinohoroïdopathie de Birdshot, la sclérose en plaques, les rétinites herpétiques, la

maladie de Behçet [6] et l'arthrite juvénile idiopathique [3, 5, 7]. Les infections peuvent également se compliquer d'OM soit lors de la phase répliquative, soit en rapport avec un phénomène auto-immun secondaire [8].

L'OM est un facteur majeur de baisse d'acuité visuelle au cours des uvéites [2, 9, 10]. Au cours des formes postérieures, 45 % des patients ont une baisse d'acuité visuelle et 28 % d'entre eux un OM [9]. En présence d'OM, le pronostic visuel dépend, notamment, de l'atteinte des couches externes rétinienne, de son ancienneté ainsi que du type et de l'étiologie de l'uvéite. En effet, une acuité visuelle basse inférieure à 0,3 a été retrouvée chez 64 % des patients atteints de panuvéite et rapportée à l'OM dans 59 % des yeux. En revanche, une telle baisse de vision n'était retrouvée que dans 28 % des cas d'uvéite intermédiaire, et rattachée à l'OM dans 85 % des yeux [9].

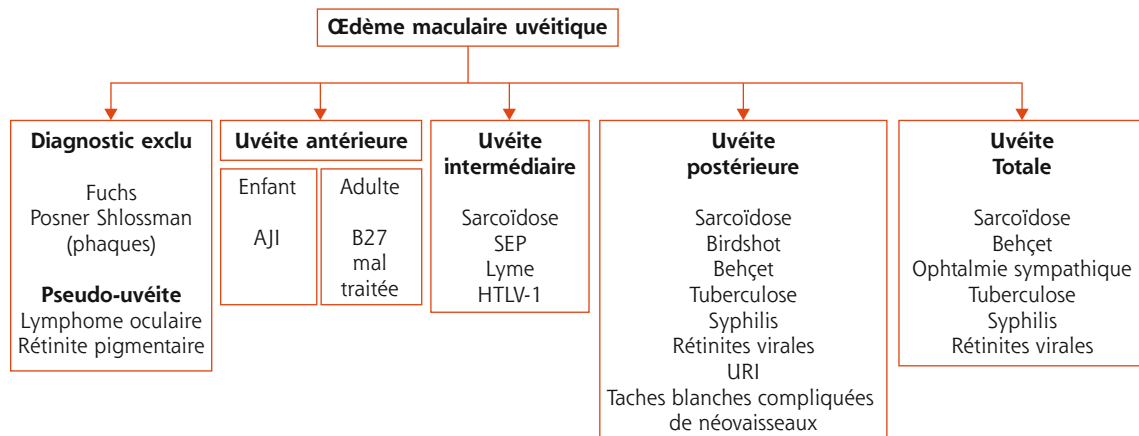


Fig. 10-8 Algorithme diagnostique de l'œdème maculaire uvéitique en fonction du type anatomique.

AJI : arthrite juvénile idiopathique ; HTLV : *human T-lymphotropic virus* ; SEP : sclérose en plaques ; URI : uvéite de reconstitution immune.



I Diagnostic positif

Le bilan étiologique est tout d'abord clinique, en commençant par un interrogatoire précis qu'il convient de renouveler régulièrement au cours du suivi afin d'orienter la recherche d'une affection systémique associée (tableau 10-3).

■ SIGNES FONCTIONNELS

L'anamnèse retrouve fréquemment une baisse d'acuité visuelle d'abord sensible en vision de près. Un syndrome maculaire peut y être associé à type de micropsies, métamorphopsies et scotome relatif positif. La baisse d'acuité visuelle est très variable. En cas de chronicité, une dégénérescence de la rétine externe peut entraîner de lourdes séquelles visuelles. Lorsqu'elle s'accompagne d'une ischémie maculaire aiguë, comme au cours de la maladie de Behçet, la baisse d'acuité visuelle peut rester définitive malgré un traitement approprié effectué en urgence.

Les autres signes fonctionnels de l'uvéïte à rechercher sont une douleur avec photophobie, une rougeur avec cercle périkératique et des myodésopsies. Cependant, l'atteinte antérieure est relativement rare chez les patients atteints d'OM, même si les uvéïtes rhumatismales de l'adulte et de l'enfant peuvent se compliquer ainsi, et tout particulièrement en cas de retard ou d'insuffisance thérapeutique [11, 12].

■ EXAMEN CLINIQUE ET IDENTIFICATION DES COMPLICATIONS ASSOCIÉES

Le bilan clinique des signes inflammatoires est primordial et résumé dans le tableau 10-4.

À l'examen, on recherchera des signes d'uvéïte antérieure : Tyndall cellulaire et protéique (intérêt du tyndallomètre laser pour le quantifier), précipités rétrocornéens et synéchies iridocristalliniennes.

En cas d'uvéïte intermédiaire ou postérieure, on recherchera une hyalite, dont le grade sera coté selon les critères du SUN (Standardization Uveitis Nomenclature) [13, 14], des œufs de fourmis ou banquises, des vascularites rétiniennes veineuses et/ou artérielles, un œdème papillaire. L'œdème peut être visible au fond d'œil par une perte du reflet fovéolaire, la visualisation des logettes intrarétiniennes en cas de volumineux OM ou d'un décollement séreux rétinien (DSR) associé. Toutefois, la hyalite et/ou l'inflammation antérieure rendent souvent l'examen précis de la macula délicat.

On recherchera également les autres complications fréquentes de l'uvéïte telles que la cataracte et le glaucome. Plus rarement, l'examen clinique retrouvera des hémorragies liées à des altérations vasculaires ou une néovascularisation rétinienne ou choroïdienne.

Devant toute uvéïte ou toute suspicion d'un œdème maculaire inflammatoire, il est important de réaliser un OCT maculaire de type *spectral domain* (SD-OCT) pour identifier un œdème infraclinique ou confirmer un œdème clinique. L'examen permettra d'en préciser son type, son importance, son étendue et sa localisation par rapport à la fovéa. Il peut exister différents types d'œdèmes maculaires au cours des uvéïtes qui peuvent plus ou moins coexister :

- épaissement périfovéal (sans fluide) ;
- épaissement maculaire diffus (sans fluide) ;
- œdème intrarétinien caractérisé par la présence de fluide dans les couches internes de la rétine soit dans la zone fovéale, soit à distance de la fovéa ;
- décollement séreux rétinien ;
- œdème maculaire cystoïde.

L'œdème périfovéolaire caractérisé par un épaissement isolé ou associé à la présence de fluide, n'entraîne ni baisse d'acuité visuelle (BAV) ni syndrome maculaire. Cet œdème périfovéolaire, sans fluide, n'est visible en OCT que sur la cartographie, avec un épaissement de la première et/ou deuxième couronne péricentrale, et par une diffusion périmaculaire sur l'angiographie à la fluorescéine. Il est synonyme, le plus souvent, d'une inflammation chronique active pouvant évoluer vers un œdème central ou l'apparition d'une membrane épirétinienne (MER) secondaire. L'imagerie par angiographie complétera l'OCT pour préciser les signes associés (vasculite, papillite, etc.) pouvant orienter la recherche étiologique [15, 16]. Il sera enfin capital de rechercher des arguments en faveur d'un œdème ischémique ou d'une dégénérescence maculaire œdémateuse qui guideront le traitement.

■ ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE SELON LES MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Un œdème associé à une uvéïte peut avoir de multiples mécanismes.

ŒDÈME INFLAMMATOIRE OU INFECTIEUX

L'œdème maculaire inflammatoire peut être associé à des vascularites rétiniennes veineuses dont les principales étiologies sont :

Tableau 10-3 – Orientation étiologique en fonction des signes fonctionnels systémiques.

Anamnèse, signes fonctionnels	Étiologies
Douleurs articulaires chroniques d'horaire inflammatoire Douleurs rachidiennes ou des enthèses	Rhumatisme inflammatoire Spondylarthropathie Rhumatisme psoriasique
Troubles digestifs : diarrhée, douleurs abdominales	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin Maladie de Whipple
Dyspnée d'effort Toux chronique	Sarcoïdose
Signes neurologiques transitoires	Sclérose en plaques
Antécédent de piqûre de tique, érythème migrant, promenades en forêt	Maladie de Lyme
Aphtes buccaux, génitaux, dermatose ressemblant à de l'acné	Maladie de Behçet
Asthénie, perte de poids, sueurs nocturnes, antécédent de contage tuberculeux	Tuberculose
Alopécie, vitiligo, céphalées, acouphènes, hypoacousie	Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada
Griffure de chat, chaton	Maladie des griffes du chat (<i>Bartonella henselae</i>)
Contact avec un chat Consommation de viande rouge	Toxoplasmose

Tableau 10-4 – Orientation étiologique en fonction de l'atteinte oculaire.

Type d'uvéites	Segment antérieur	Segment postérieur	Étiologies
Panuvéite	PRC granulomateux, en graisse de mouton Nodules de Koeppe et Busacca SIC	Vascularites veineuses, rétinites en taches de bougies, œufs de fourmis, granulomes choroïdiens souvent inférieurs	Sarcoïdose
Uvéite postérieure	Pas de signe noté Pas de SIC	Vascularite veineuse, tâches jaunes péripapillaires profondes	Choriorétinopathie de type Birdshot
Uvéite antérieure Panuvéite	Poussière fine (jamais de type granulomateux), Tyndall majeur, voire hypopion	Hyalite Vascularite artérielle et veineuse Foyers de rétinite	Maladie de Behçet
Uvéite antérieure	Poussière rétrocornéenne fine Tyndall majeur	Pas de signe noté	Spondylarthrite ankylosante
Panuvéite	PRC granulomateux SIC	Hyalite Vascularites veineuses Granulomes choroïdiens	Hypersensibilité au Bacille de Koch
Panuvéite	PRC granulomateux en phase chronique	Choroïdopathie DSR multiples de grande taille Hyalite Granulomes choroïdiens	Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada
Uvéite intermédiaire	PRC granulomateux	Hyalite	Sclérose en plaques
Uvéite intermédiaire Uvéite antérieure	Atteinte variée Souvent PRC granulomateux	Neurorétinite Choroïdite Vascularites	Maladie de Lyme
Panuvéite	PRC granulomateux Hypertonie intra-oculaire	Foyer rétinocoroïdien avec hyalite en regard, éventuel DSR jouxtant le foyer, pouvant atteindre l'aire maculaire si le foyer est proche du pôle postérieur	Toxoplasmose
Panuvéite	Uvéite antérieure rare	Neurorétinite Œdème papillaire DSR important Exsudats de résorption en étoile maculaire complète ou partielle	Maladie des griffes du chat

DSR : décollement séreux rétinien ; SIC : synéchies iridocristalliniennes ; PRC : précipités rétro-cornéens.

– dysimmunité systémique : sarcoïdose (granulomatoses systémiques ; fig. 10-9 et 10-10) [17, 18], maladie de Behçet (vascularite systémique ; fig. 10-11), sclérose en plaques, collagénoses (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, polychondrite atrophiante), connectivite avec vascularite nécrosante (granulomatoses avec polyangéite, périartérite noueuse) ;

– dysimmunité oculaire : choriorétinopathie de type Birdshot (fig. 10-12 et 10-13), uvéite intermédiaire, pars planite, choroïdite multifocale, ophtalmie sympathique, syndrome d'Irvine-Gass ;

– infections : virales (en particulier *Herpes virus*), bactériennes, parasitaires ou mycotiques. Il faut noter que les infections aiguës sont rarement responsables d'OM franc mais l'utilisation de l'OCT a permis de mettre en évidence des logettes œdémateuses au cours de certaines affections parasitaires comme la toxoplasmose [19] ;

– idiopathiques (pas de cause retrouvée et aucune atteinte extra-oculaire).

L'œdème maculaire associé à une vasculite artérielle fait évoquer des étiologies particulières et plus rares comme les connectivites, le syndrome d'IRVAN (*idiopathic retinitis, vasculitis, aneurysms and neuroretinitis*) ou plus rarement la maladie de Behçet ou le syndrome de Susac. Il est intéressant de noter que le vitré est souvent calme dans cette situation.

L'OM inflammatoire peut être secondaire à une sclérite, une choroïdite ou des atteintes aiguës de la choriocapillaire par rupture de la BHR externe. Il peut être associé à une sclérite postérieure dont les principales étiologies sont : des vasculites systémiques (granulomatoses avec polyangéite, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Behçet, périartérite noueuse), certaines connectivites (polychondrite atrophiante, lupus), des spondylarthropathies et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) en particulier la maladie de Crohn. La sclérite peut être également secon-

daire à la sarcoïdose ou liée à une infection herpétique, tuberculeuse ou par spirochètes (syphilis, maladie de Lyme) [20, 21].

NÉOVASCULARISATION CHOROÏDIENNE

C'est une complication de certaines choroïdites : choroïdite multifocale, choroïdite ponctuée interne (*punctual internal choroiditis* [PIC]), serpiginieuse et rétinocoroïdites (sarcoïdose, tuberculose). Elle peut compliquer toute cicatrice rétinienne atrophique.

On recherchera au fond d'œil le néovaisseau grisâtre, une hémorragie rétinienne, un DSR, plus rarement un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP).

Le diagnostic sera posé par l'OCT maculaire et l'angiographie à la fluorescéine (néovaisseau de type visible dans la grande majorité des cas) ou l'angio-OCT.

ŒDÈME MACULAIRE CYSTOÏDE TRACTIONNEL

Un œdème tractionnel sera évoqué devant un OMC associé à une MER ou à une traction vitréomaculaire (TVM), qui persiste ou s'aggrave après contrôle de l'inflammation. Le fond d'œil et surtout l'analyse OCT permettent de visualiser la MER ou la TVM. La chirurgie sera discutée après un contrôle strict de l'inflammation et selon la gêne visuelle. Toute dérogation à cette règle expose au risque d'échec de la procédure chirurgicale.

ŒDÈME MACULAIRE CYSTOÏDE POSTOPÉRAIRE

L'OMC postopératoire est plus fréquent lors des uvéites (12 %). L'usage d'une corticothérapie périopératoire diminue la survenue d'OMC, ainsi que le bon contrôle préopératoire (au moins 3 mois avant) de l'inflammation [22].

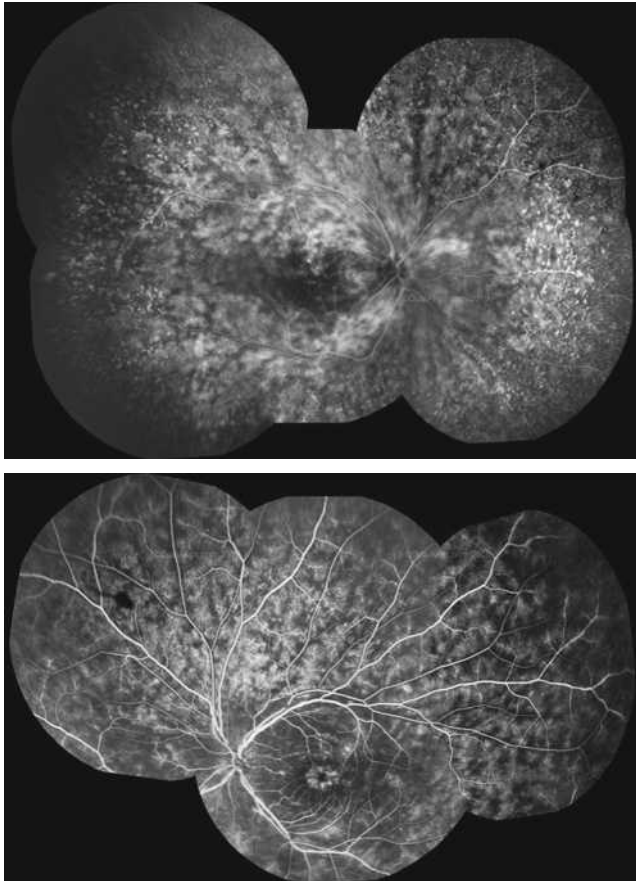


Fig. 10-9 Angiographie à la fluorescéine OD (a) et OG (b) montrant une choriocapillaropathie associée à un œdème maculaire au cours d'une sarcoïdose.

Noter la présence de lésions périphériques atrophiques dans l'œil droit (a).

DÉCOLLEMENT SÉREUX RÉTINIEN POST-CORTICOTHÉRAPIE

L'apparition d'un DSR uni- ou bilatéral fera toujours évoquer une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) lors d'un traitement par corticothérapie. L'OCT retrouve une bulle de DSR associée à un DEP de plus petite taille. Le diagnostic sera confirmé par l'angiographie à la fluorescéine qui retrouvera un ou plusieurs points de fuite et l'angio-OCT éliminera un néovaisseau choroïdien. Dans ce cas, la corticothérapie doit être réduite au minimum, voire arrêtée si possible (selon l'importance et la gravité respectives de l'inflammation et de la CRSC) [23].

ŒDÈME MACULAIRE AVEC DÉCOLLEMENT SÉREUX RÉTINIEN ASSOCIÉ À UN ŒDÈME PAPILLAIRE

L'œdème papillaire est la conséquence d'une exsudation majeure au niveau de la papille. L'examen du fond d'œil retrouvera un œdème papillaire important avec bulle de DSR interpapillo-maculaire. Une « demi-étoile maculaire » peut être visible en cas d'hypertension intracrânienne, par exemple au cours d'un neuro-Behçet. Un bilan de l'œdème papillaire devra être effectué (hypertension intracrânienne, hypertension artérielle maligne).

IATROGÉNIE

Certaines drogues comme les agents biologiques ou les anticancéreux pourraient être associés à des OM [24]. Il faudra différencier ces complications des syndromes paranéoplasiques pouvant toucher le segment postérieur.

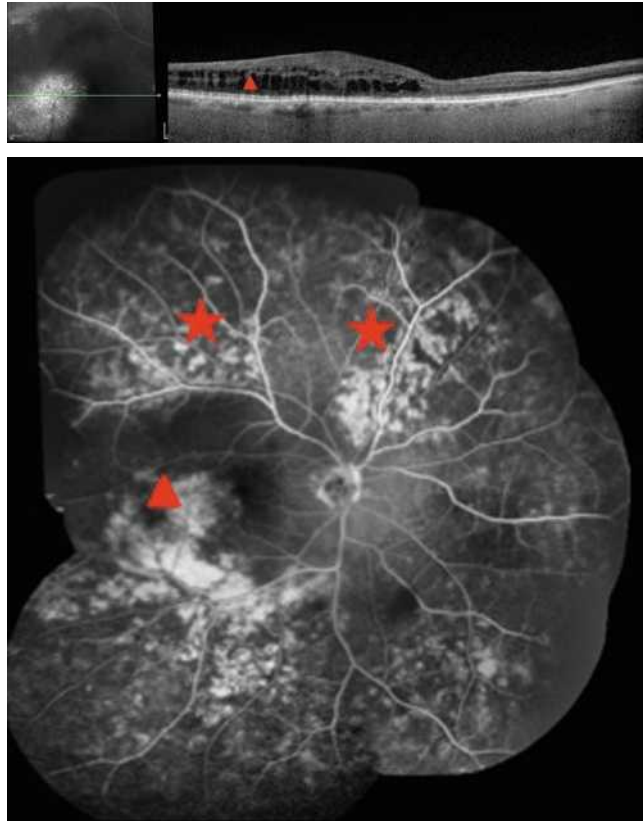


Fig. 10-10 Patientte atteinte de choroïdopathie sarcoïdique.

a. SD-OCT : logettes dans la rétine interne et externe parafovéolaire (temporomaculaire ; tête de flèche) associées à un amincissement de la rétine nasale et de l'épaisseur choroïdienne. b. Séquence tardive de l'angiographie à la fluorescéine : diffusion inhomogène parafovéolaire (temporomaculaire ; tête de flèche) associée à une capillaropathie diffuse (étoile).

a |
b |

Bilan paraclinique

Le bilan paraclinique devant un OM inflammatoire doit être large mais néanmoins ciblé.

On réalisera de façon systématique :

- numération formule sanguine (NFS), ionogramme sanguin ;
- enzyme de conversion de l'angiotensine, lysozyme ;
- HLA B27 en cas d'atteinte non granulomateuse unique- ment ;
- quantiféron, intradermoréaction à la tuberculine ;
- *treponema pallidum haemagglutinations assay - venereal disease research laboratory* (TPHA-VDRL) ;
- radiographie thoracique complétée si besoin par une tomo- densitométrie.

On réalisera en fonction des orientations :

- imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale : en cas de suspicion de sclérose en plaques (SEP), lymphome vitréorétinien primitif, neurosarcoïdose, Behçet ;
- biopsie des glandes salivaires accessoires : sarcoïdose ;
- épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) : sarcoïdose ;
- fibroscopie bronchique et lavage bronchioloalvéolaire (LBA) : sarcoïdose avec scanner anormal ;
- ponction de chambre antérieure (PCA) en cas de suspicion d'atteinte virale, parasitologique, bactériologique ou de lymphome oculaire (IL-10) ;
- radiographie du rachis, du bassin voire IRM des articulations sacro-iliaques si doute sur une atteinte rhumatismale.

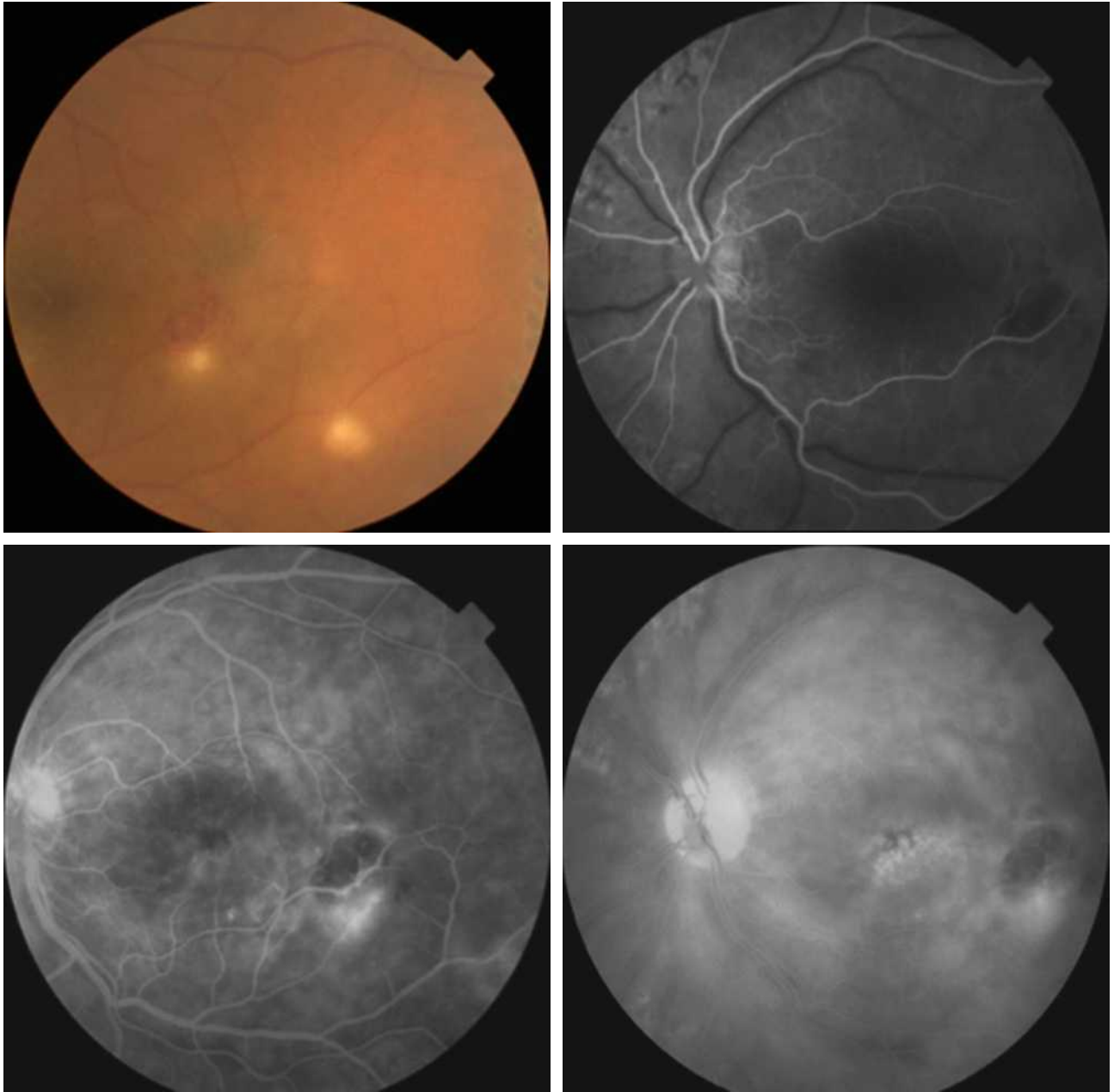


Fig. 10-11 Maladie de Behçet avec atteinte postérieure prédominante.

a. Rétinophotographie en couleurs de l'OG montrant des lésions nécrotico-hémorragiques de petite taille au niveau du pôle postérieur. Noter la présence d'une hyalite dense. b-d. Séquence angiographique avec temps précoces, intermédiaires et tardifs dévoilant une choriocapillaropathie diffuse associée aux lésions de rétinite et un OMC.

a | b
c | d

Flare et œdème maculaire

L'état de perméabilité des barrières hémato-oculaires est très bien reflété par l'humeur aqueuse et se traduit par la présence de cellules et de protéines en cas de rupture des barrières. Les cellules apparaissent à l'examen à la lampe à fente comme des corps brillants dans le faisceau lumineux, alors que les protéines sont responsables de l'effet Tyndall décrit par Tyndall en 1869, correspondant à une traînée opalescente. La quantité et la taille des protéines contenues dans l'humeur aqueuse sont directement proportionnelles à l'importance de la rupture des barrières hémato-oculaires. L'évaluation par l'œil humain en donne une évaluation subjective et qualitative, alors que la photométrie automatisée du

Tyndall permet de donner une mesure objective et quantitative de l'inflammation intra-oculaire depuis 1988.

Le principe physique du tyndallomètre laser est l'évaluation du niveau de rupture de la barrière hémato-aqueuse à l'aide d'un faisceau de laser hélium-néon (He-Ne) projeté au niveau de la chambre antérieure. Le rayon peut être réfléchi et détecté par un photomultiplicateur après déviation par des particules protéiques (moins précisément des cellules inflammatoires). L'ensemble est transmis à un ordinateur qui évaluera le niveau d'inflammation protéique qui sera exprimé en photons/milliseconde. Cet outil non invasif existe depuis près d'une trentaine d'années. Il permet d'obtenir des indications précises, objectives, reproductibles et quantitatives. Une mesure du flare par le tyndallomètre laser est utile en cas d'atteinte antérieure (uvéite antérieure ou panuvéite) afin de surveiller l'efficacité du traitement.

La corrélation entre le flare et l'épaisseur maculaire n'est pas constante. Un flare normal n'élimine pas la survenue éventuelle

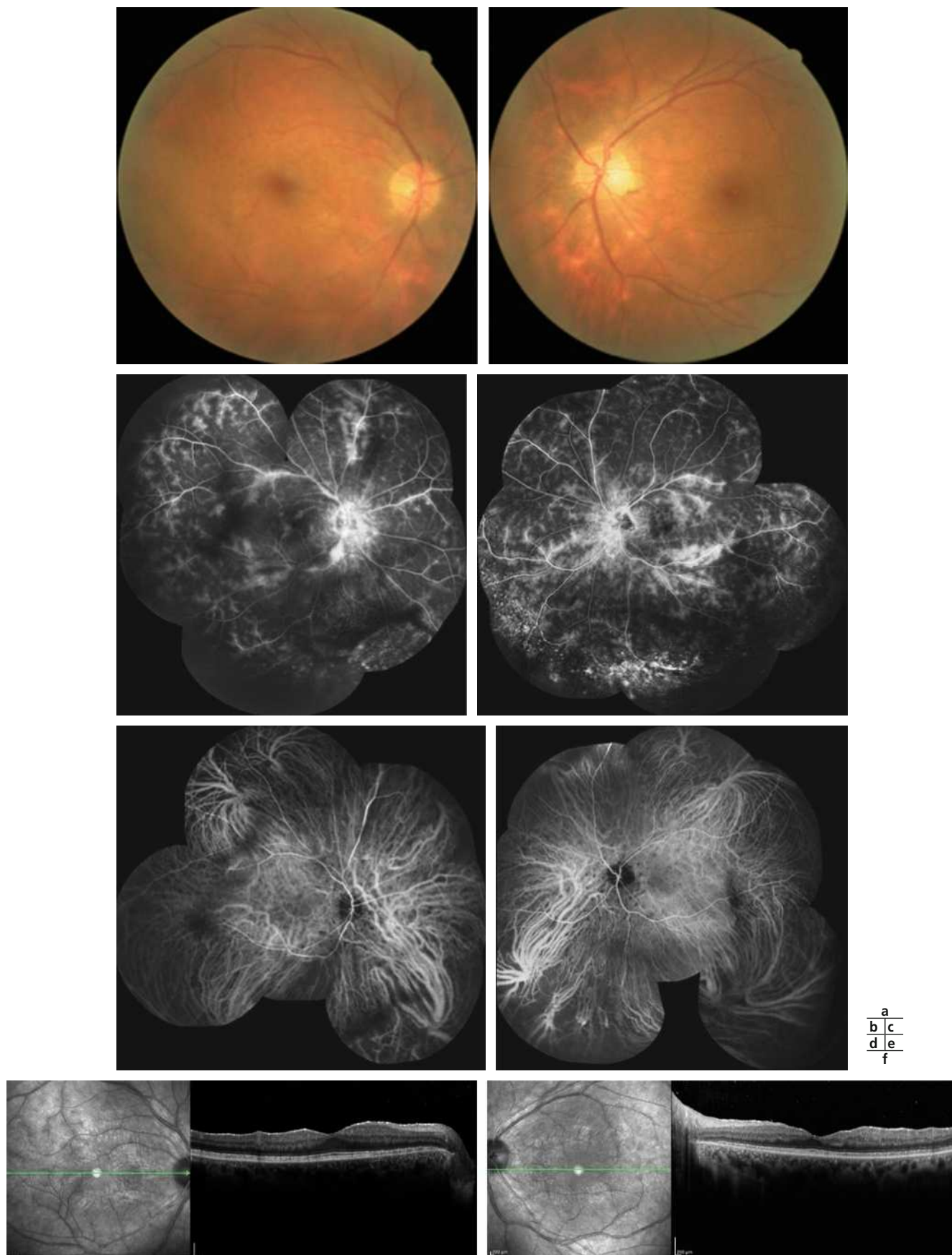


Fig. 10-12 *Rétinochoroïdopathie de type Birdshot.*

a. Rétinophotographies en couleurs (OD et OG). Les taches périnasales sont surtout visibles au niveau de l'OG. Angiographie à la fluorescéine (b, c) et au vert d'indocyanine (d, e) (OD et OG) démontrant la discordance entre l'atteinte rétinienne sévère majeure et l'atteinte choroïdienne plus modérée et limitée. f. SD-OCT mettant en évidence un épaissement rétinien diffus non cystoïde, faussement rassurant.

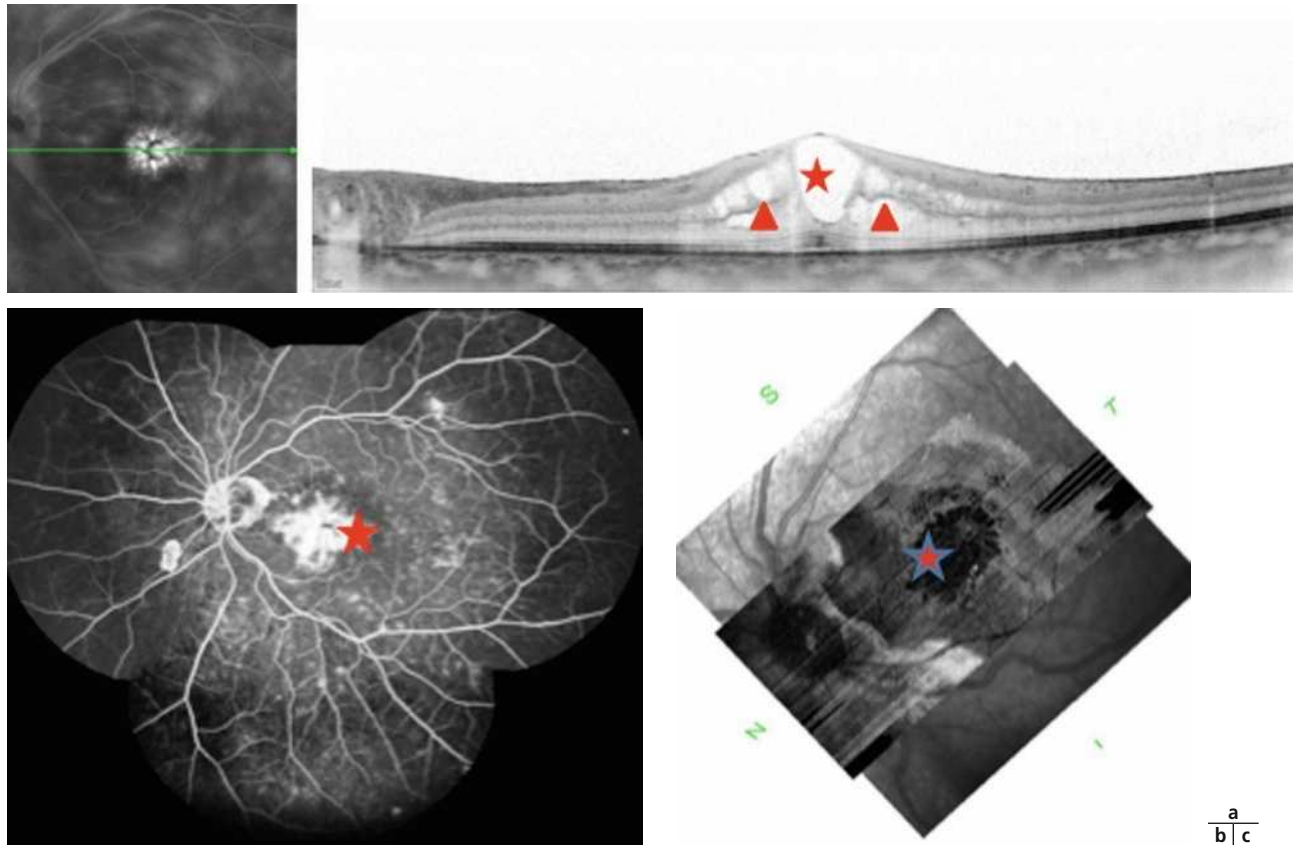


Fig. 10-13 Rétinochoroïdopathie de type Birdshot.

a. SD-OCT : OMC avec logettes dans la rétine interne et externe (têtes de flèche) et logette centrale (étoile). b. Séquence tardive de l'angiographie à la fluorescéine : diffusion inhomogène rétrovécloïaire (étoile) avec vascularite associée. c. OCT « en face » (C-SCAN) : coupe frontale montrant de nombreuses cavités pétales (étoile) dans la rétine interne témoin de logettes maculaires cystoïdes.

d'un OMC, notamment en cas d'uvéïte postérieure isolée [25]. Dans certaines pathologies, comme la spondylarthrite ou l'arthrite juvénile idiopathique, un bon contrôle de l'inflammation avec un flare normalisé permettra souvent de prévenir la formation d'un OMC [11, 12, 26]. Des données ont été publiées concernant la maladie de Behçet et la surveillance oculaire au tyndallomètre laser [27, 28].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] van Kooij B, Rothova A, Rijkers GT, de Groot-Mijnes JD. Distinct cytokine and chemokine profiles in the aqueous of patients with uveitis and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 142 : 192-4.
- [2] de Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B et al. Understanding uveitis : the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res* 2011 ; 30 : 452-70.
- [3] Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, et al. Chronic severe uveitis : etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001 ; 80 : 263-70.
- [4] Fardeau C, Champion E, Massamba N, LeHoang P. Uveitic macular edema. *J Fr Ophthalmol*. 2015 ; 38 : 74-81.
- [5] Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 1446-9.
- [6] Zeghidi H, Saadoun D, Bodaghi B. Ocular manifestations in Behcet's disease. *Rev Med Interne* 2014 ; 35 : 97-102.
- [7] Hildebrandt AL, Mackensen F. Uveitis in multiple sclerosis : overview and perspectives. *Ophthalmologie* 2014 ; 111 : 733-9.
- [8] Schrier RD, Song MK, Smith IL, et al. Intraocular viral and immune pathogenesis of immune recovery uveitis in patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Retina* 2006 ; 26 : 165-9.
- [9] Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80 : 332-6.
- [10] Levin MH, Pistilli M, Daniel E, et al. Incidence of visual improvement in uveitis cases with visual impairment caused by macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 588-95.
- [11] Liang F, Terrada C, Ducos de Lahitte G, et al. Foveal serous retinal detachment in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2015 ; 19 : 1-6.
- [12] Uy HS, Christen WG, Foster CS. HLA-B27-associated uveitis and cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2001 ; 9 : 177-83.
- [13] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 140 : 509-16.
- [14] Trusko B, Thorne J, Jabs D, et al. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of a clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques. *Methods Inf Med* 2013 ; 52 : 259-65, S1-6.
- [15] Tugal-Tutkun I, Herborg CP, Khairallah M. Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol* 2010 ; 30 : 539-52.
- [16] Kempen JH, Sugar EA, Jaffe GJ, et al. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography for diagnosis of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 1852-9.
- [17] Herborg CP, Rao NA, Mochizuki M, et al. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis : results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm* 2009 ; 17 : 160-9.
- [18] Jamilloux Y, Kodjikian L, Broussolle C, Seve P. Sarcoidosis and uveitis. *Autoimmun Rev* 2014 ; 13 : 840-9.
- [19] Ouyang Y, Pleyer U, Shao Q, et al. Evaluation of cystoid change phenotypes in ocular toxoplasmosis using optical coherence tomography. *PLoS One* 2014 ; 9 : e86626.
- [20] Hodson KL, Galor A, Karp CL, et al. Epidemiology and visual outcomes in patients with infectious scleritis. *Cornea* 2013 ; 32 : 466-72.
- [21] Pavesio CE, Meier FM. Systemic disorders associated with episcleritis and scleritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001 ; 12 : 471-8.
- [22] Belair ML, Kim SJ, Thorne JE, et al. Incidence of cystoid macular edema after cataract surgery in patients with and without uveitis using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009 ; 148 : 128-135.e122.
- [23] Khairallah M, Kahloun R, Tugal-Tutkun I. Central serous chorioretinopathy, corticosteroids, and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2012 ; 20 : 76-85.
- [24] Guedj M, Queant A, Funck-Brentano E, et al. Uveitis in patients with late-stage cutaneous melanoma treated with vemurafenib. *JAMA Ophthalmol* 2014 ; 132 : 1421-5.
- [25] Akduman L. Can we be more objective in determining the response to treatment in uveitis patients aside from recording anterior chamber reaction ? *Ocul Immunol Inflamm* 2009 ; 17 : 265-6.
- [26] Balaskas K, Ballabeni P, Guex-Crosier Y. Retinal thickening in HLA-B27-associated acute anterior uveitis : evolution with time and association with severity of inflammatory activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 6171-7.
- [27] Tugal-Tutkun I, Cingu K, Kir N, et al. Use of laser flare-cell photometry to quantify intraocular inflammation in patients with Behcet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008 ; 246 : 1169-77.
- [28] Yang P, Fang W, Huang X, et al. Alterations of aqueous flare and cells detected by laser flare-cell photometry in patients with Behcet's disease. *Int Ophthalmol* 2010 ; 30 : 485-9.

4 – EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

RÉTINOPHOTOGRAPHIES DANS L'ŒDÈME MACULAIRE INFLAMMATOIRE

M.-B. ROUGIER

La place de la photographie en couleurs dans la gestion d'un OM est ambiguë. En effet, elle est à la fois utile et inutile.

Elle est utile car elle permet de garder en mémoire, et de localiser par rapport à la macula, tous les signes d'accompagnement de l'OM : hémorragies, exsudats, vascularites, taches et foyers. De plus, l'analyse d'une photographie en couleurs permet bien souvent de mettre en évidence des lésions non vues lors de l'examen du fond d'œil. En effet, l'acquisition d'une photographie ne prend qu'une seconde et peut s'examiner aussi longtemps que nécessaire, alors qu'un examen du fond d'œil, plus long et inconfortable pour le patient, ne permet pas toujours une analyse fine. Ceci est particulièrement vrai dans les cas de syndrome des taches blanches ou de rétinohoroïdite de Birdshot (voir aussi fig. 10-3, 10-12 et 10-13). De plus, la numérisation permet également un traitement de l'image qui enrichit les données et facilite le suivi du patient (grossissement, mesures). Les photographies en couleurs permettent toutefois un suivi précieux de l'aspect du fond d'œil tant pour évaluer les séquelles (fig. 10-14) qu'identifier d'éventuelles complications (fig. 10-15).

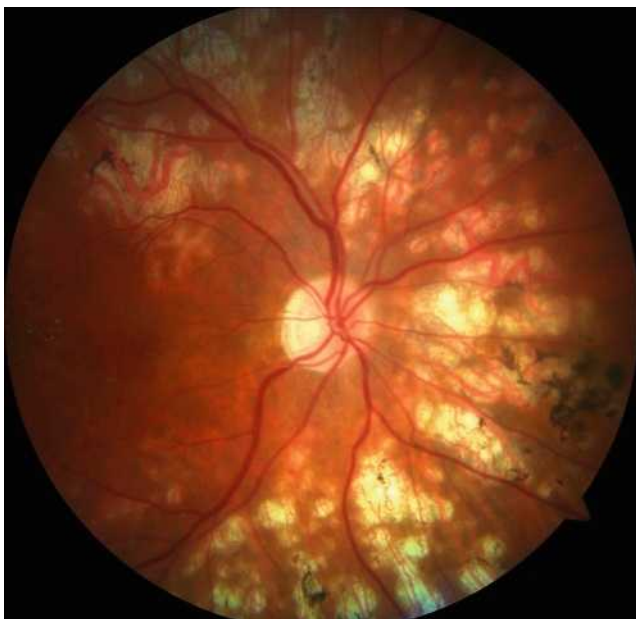


Fig. 10-14 Multiples zones d'atrophie séquellaires d'une maladie de Birdshot.

(Remerciements au Dr A. Bron.)

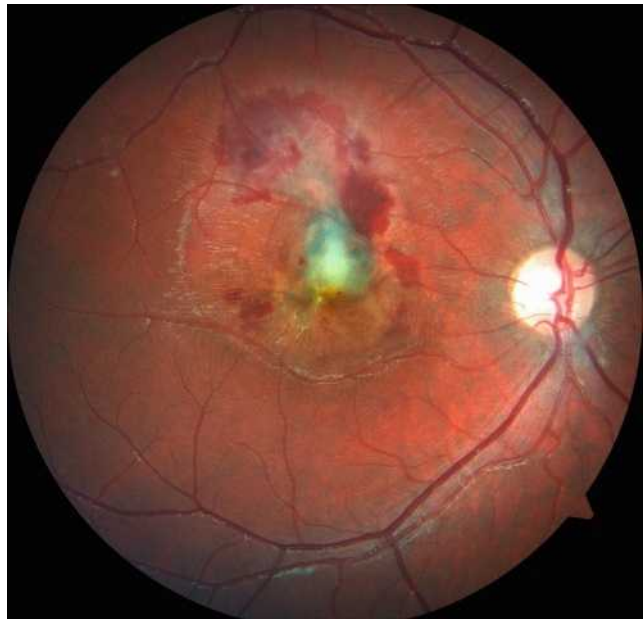


Fig. 10-15 Néovaisseau développé à partir d'une cicatrice de toxoplasmose rétrovélolaire.

On identifie bien les hémorragies sous-réiniennes ainsi que l'œdème et le décollement séreux associé à la complication néovasculaire. (Remerciements au Dr A. Bron.)

Elle est inutile car depuis l'utilisation de l'OCT, le diagnostic de l'OM repose presque exclusivement sur cet examen. Une étude récente a d'ailleurs montré combien l'utilisation des photographies en couleurs (ainsi que de l'angiographie à la fluorescéine) a considérablement diminué durant ces dix dernières années [1]. L'un des signes les plus caractéristiques est la disparition de la photographie en couleurs en stéréo dans les critères d'analyse des études multicentriques.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Schneider EW, Mruthyunjaya P, Talwar N, et al. Reduced fluorescein angiography and fundus photography use in the management of neovascular macular degeneration and macular edema during the past decade. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014 ; 55 : 542-9.

ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE DANS L'ŒDÈME MACULAIRE INFLAMMATOIRE

J.-B. DUCLOYER, M. WEBER

L'essentiel

- L'angiographie à la fluorescéine (AF) permet d'appréhender l'ensemble des éléments qui caractérisent une uvéite : vascularite, capillarite, papillite, rétinite, chorioretinite, choroïdite. Elle a un rôle essentiel pour démasquer des atteintes infracliniques.
- L'AF est utile pour le diagnostic étiologique des uvéites et la gestion thérapeutique au cours du suivi.
- L'AF permet également de visualiser la diffusion des capillaires fovéolaires à l'origine des OM.
- La corrélation entre l'importance de la diffusion de l'AF des capillaires fovéolaires, l'importance de l'épaississement maculaire et de la baisse d'acuité visuelle est bonne si les diffusions angiographiques sont marquées.
- À l'inverse, l'AF peut méconnaître un OM débutant et ne donne pas autant d'informations qualitatives et quantitatives que la tomographie en cohérence optique (SD-OCT).

L'angiographie à la fluorescéine (AF) est un outil incontournable dans l'évaluation et la gestion des uvéites du segment postérieur à l'origine d'œdèmes inflammatoires. Elle s'avère utile pour le diagnostic positif des vascularites, papillites, chorioretinites et des capillaropathies parfois à l'origine d'OM, et pour éventuellement orienter le diagnostic étiologique.

La molécule de fluorescéine non liée est très petite et diffuse à travers les parois des vaisseaux, même les plus petits et les moins inflammatoires. Cette particularité confère à l'AF une forte sensibilité pour mettre en évidence une inflammation rétinienne ; ce n'est pas le cas de l'angiographie au vert d'indocyanine (*indocyanine green* [ICG]) où 98 % du colorant forme un complexe macromoléculaire avec les protéines intravasculaires qui ne diffusent pas à travers les parois vasculaires. Cette diffusion vasculaire sera particulièrement intéressante à rechercher devant tout tableau d'uvéite intermédiaire ou postérieure, sans atteinte vasculaire clinique visible, pour mettre en évidence une vascularite infraclinique. L'AF sera également indiquée devant tout tableau d'œdème apparaissant dans les suites d'une chirurgie, réfractaire au traitement de première intention (acétazolamide + collyre anti-inflammatoire non stéroïdien ± anti-inflammatoire stéroïdien), pour vérifier l'absence de vascularite infraclinique et ainsi l'absence d'uvéite.

Œdème maculaire cystoïde

L'OMC est la cause la plus fréquente de baisse d'acuité visuelle chez les patients atteints d'uvéite. Il peut être détecté par l'examen biomicroscopique mais l'AF et l'OCT sont bien supérieurs pour sa détection, son évaluation quantitative, sa caractérisation et son suivi.

L'OMC est secondaire à la diffusion à partir des capillaires de l'aire maculaire, objectivée par la diffusion de colorant en AF. L'aspect d'OMC à l'AF inclut les dilatations des capillaires périfovéolaires avec diffusion progressive et accumulation de colorant dans des espaces cystoïdes au niveau de la fovéa. Il s'y associe souvent une diffusion au niveau de la papille. L'aspect « pétaloïde » de l'hyperfluorescence maculaire est lié

à l'anatomie particulière de la rétine périfovéolaire. En effet, les couches internes de la rétine sont absentes de l'aire fovéolaire. Les cellules présentes (photorécepteurs, cellules bipolaires et cellules de Müller) sont orientées plus horizontalement dans le plan de la rétine et s'étendent de façon radiaire autour du centre de la fovéola. Le fluide en excès se collecte dans les espaces intercellulaires de façon radiaire [1] et forme en AF l'aspect typique en « pétales de fleur ». Il faudra toutefois toujours vérifier que l'aspect pétaloïde s'accompagne bien d'un épaississement maculaire en OCT.

L'OMC a été classé en quatre grades angiofluorographiques par Miyake [2] en 1977 :

- grade 0 : pas de diffusion ;
- grade I : légère diffusion dans des espaces cystoïdes mais insuffisante pour occuper toute la rétine fovéolaire ;
- grade II : accumulation complète et circulaire de colorant dans des espaces cystoïdes mais de diamètre inférieur à 2,0 mm ;
- grade III : accumulation circulaire de plus de 2,0 mm de diamètre.

En 1984, Yanuzzi [3] a proposé une classification légèrement différente (fig. 10-16) :

- grade 0 : pas d'hyperfluorescence périfovéolaire ;
- grade 1 : hyperfluorescence périfovéolaire incomplète ;
- grade 2 : légère hyperfluorescence sur 360° ;
- grade 3 : hyperfluorescence modérée sur environ 1 diamètre papillaire ;
- grade 4 : hyperfluorescence sévère sur environ 1,5 diamètre papillaire.

Un certain degré de corrélation a été retrouvé entre l'importance de l'hyperfluorescence fovéaire selon la classification de Yanuzzi, l'épaisseur maculaire en OCT et l'acuité visuelle, en particulier pour les atteintes sévères (fig. 10-17) [4]. L'AF est nécessaire dans l'évaluation de l'OMC mais peut être prise en défaut pour des stades débutants d'OM, raison pour laquelle elle est aujourd'hui avantageusement remplacée par l'OCT. Celui-ci permet de dépister des OM plus précocement, de confirmer l'épaississement maculaire, d'en faire une analyse qualitative et quantitative, et il objective la présence d'éventuelles membranes épirétiennes ou tractions vitréomaculaires associées. L'angiofluorographie permet en revanche la reconnaissance des autres composantes de l'uvéite évoquées ci-dessous.

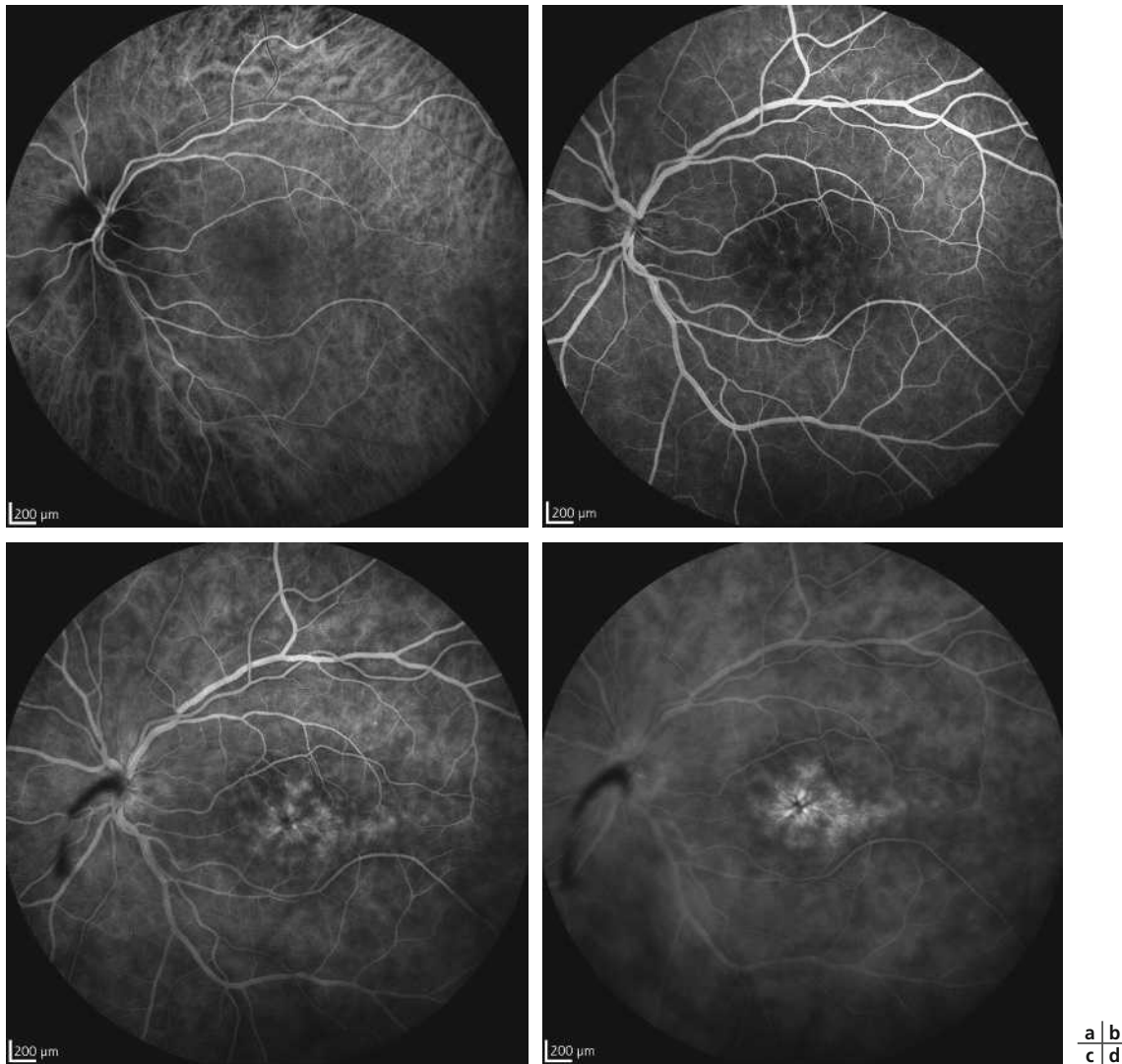


Fig. 10-16 Œdème maculaire inflammatoire classé grade 4 selon la classification de Yanuzzi.

a. Temps précoce 0'26", pas d'atteinte choroïdienne associée détectée. b. Temps intermédiaire 1'13", dilatations des capillaires périfovéolaires et début de diffusion de colorant. c. Temps tardif 3'37", diffusion du colorant dans des espaces cystoïdes fovéolaires et aspect de capillarite diffuse périmaculaire. d. Temps tardif 9'17", persistance du colorant dans les espaces cystoïdes et aspect d'hyperfluorescence « pétaloïde » très marquée en fin d'examen.

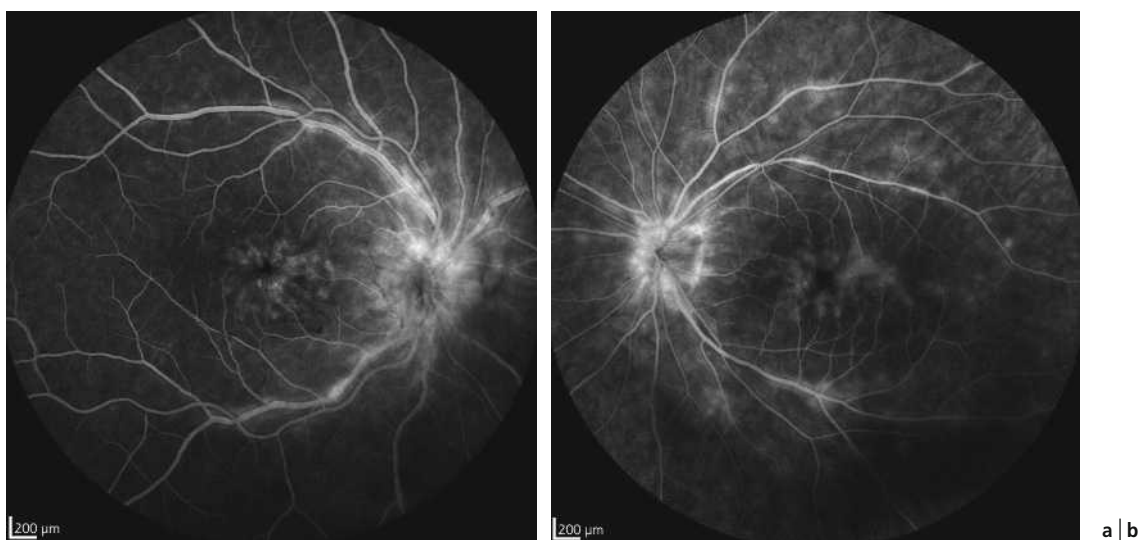


Fig. 10-17 Chorioretinopathie de Birdshot compliquée d'un œdème maculaire.

a. Temps intermédiaire 3'57" de l'angiographie. OMC classé grade 3 selon la classification de Yanuzzi associé à une papillite et des périphlébites avec hyperfluorescence des parois veineuses et diffusions de colorant. b. Temps intermédiaire 4'37" de l'angiographie. OMC classé grade 2 selon la classification de Yanuzzi associé à une papillite, des vascularites artérielles, veineuses et des capillarites diffuses.

Vascularite rétinienne

La vascularite rétinienne est révélée au fond d'œil par des engorgements vasculaires focaux ou diffus. L'AF montre une imprégnation des parois du vaisseau ou une diffusion du colorant à partir de celles-ci (fig. 10-18 et voir aussi fig. 5-49). On différencie les vascularites veineuses (périphlébites), les vascularites artérielles (artérites) et capillaires (capillarites).

L'AF offre une bien meilleure sensibilité que l'examen clinique pour la détection des vascularites et s'avère particulièrement utile pour l'évaluation des vascularites et/ou capillarites infracliniques. Elle permet une meilleure adaptation des traitements. C'est par exemple le cas dans la maladie de Behçet et la chorioretinopathie de Birdshot où l'AF est l'examen de choix pour le suivi.

On classe les diffusions et imprégnations vasculaires en « focale, multifocale ou diffuse », avec atteinte du pôle postérieur et/ou de la périphérie dans un à quatre quadrants. Des diffusions généralisées sont retrouvées dans la chorioretinopathie de Birdshot où elles produisent une imprégnation et un œdème diffus de la rétine. L'importance de la diffusion capillaire dans la chorioretinopathie de Birdshot est parfois si profuse que, lors du temps précoce, les grands axes veineux sont très peu marqués par le colorant, ce qui avait été interprété comme un retard de perfusion par Gass [5]. L'examen de la circulation artérioveineuse en ICG montre que le temps de transit est parfaitement normal. Les veines sont bien marquées au temps normal de 18 à 20 secondes car l'indocyanine ne diffuse pas à travers les parois vasculaires. On peut parler de pseudo-retard de perfusion, dû au manque de colorant dans les veines aux temps précoces de l'AF.

Autres atteintes visualisées à l'angiographie à la fluorescéine

L'AF permet d'évaluer d'autres atteintes rétinienne associées aux uvéites comme :

- les altérations de l'épithélium pigmentaire ;



Fig. 10-18 Vascularite localisée au cours d'une maladie de Behçet. (Remerciements au Dr A. Bron.)

- les occlusions vasculaires et zones de non-perfusion rétinienne : les occlusions de branche peuvent compliquer une vascularite. Une non-perfusion rétinienne peut découler directement d'une occlusion artérielle d'origine inflammatoire. Les territoires ischémiques pourront faire l'objet d'une photocoagulation pour éviter l'apparition d'une néovascularisation préretinienne (fig. 10-19) ;

- les macro-anévrysmes observés dans la sarcoïdose et le syndrome d'IRVAN ;

- les néovascularisations rétinienne. Les cicatrices de foyers chorioretiniens entraînent un aspect de plage atrophique qui se traduit par un effet fenêtre avec visualisation de la fluorescence choroïdienne, à distinguer d'une néovascularisation secondaire sur un foyer ancien. Cette situation doit être particulièrement évoquée dans les uvéites d'origine toxoplasmique, les chorioidites multifo-

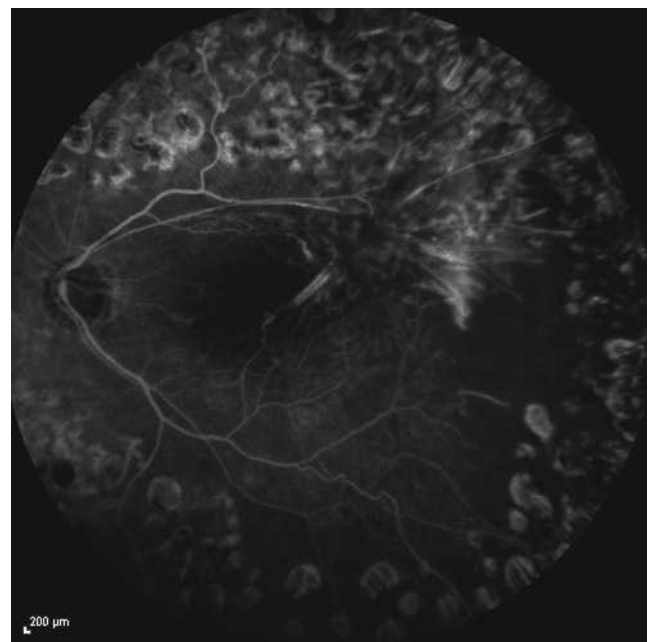
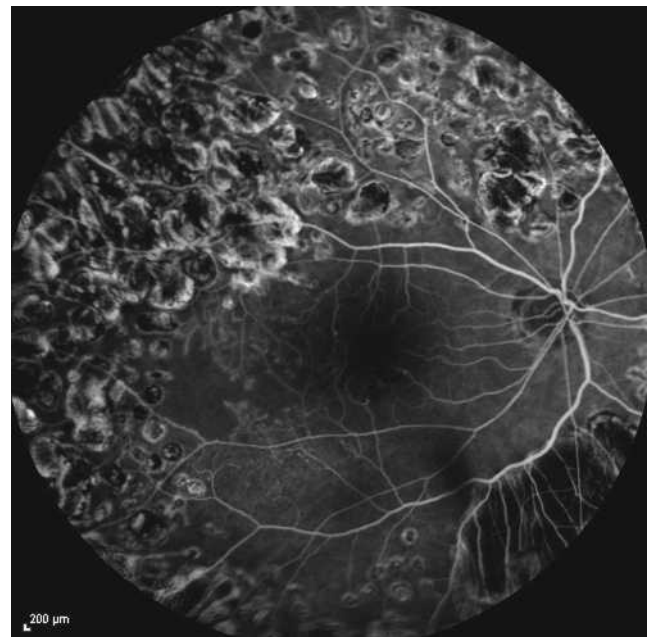


Fig. 10-19 Lupus érythémateux disséminé.

a. Ischémie temporo-maculaire temporelle sur un œil traité par laser.
b. Néovaisseaux préretiniens dans l'autre œil de la même patiente. (Remerciements au Dr A. Bron.)

a
b

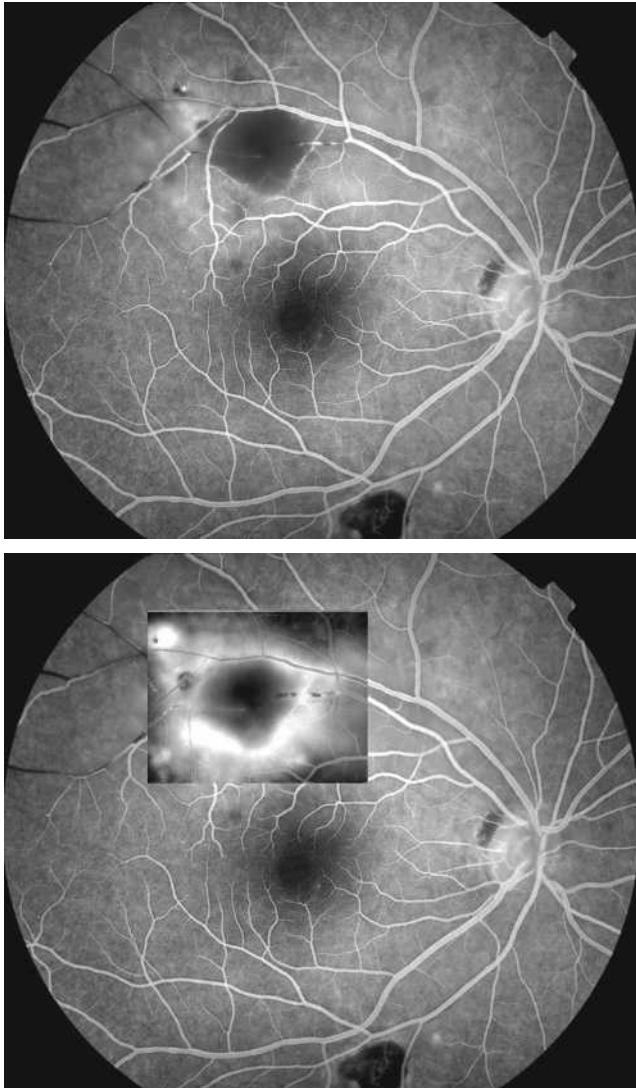


Fig. 10-20 Foyer de toxoplasmose associé à une vascularite.

a
b

a. Temps artérioveineux de l'angiographie. Hypofluorescence du foyer, associée à une occlusion de l'artère passant par le foyer (artérite de Kyrielis).
 a. Temps tardif. Hyperfluorescence périphérique du foyer de toxoplasmose, associée à une hyperfluorescence de la paroi de la veine adjacente témoignant d'une vascularite veineuse associée, et occlusions vasculaires bien visibles.
 (Remerciements au Dr A. Bron.)

cales, les choroïdites serpiginieuses et plus secondairement dans la chorioretinopathie de type Birdshot ;

– les zones d'hypofluorescence observées dans les syndromes des taches blanches qui vont évoluer vers des zones d'atrophie avec effet fenêtre au stade cicatriciel.

L'AF permet une quantification de l'activité inflammatoire des chorioretinites toxoplasmiques. Elle montre une hypofluorescence précoce du foyer de chorioretinite puis une hyperfluorescence débutant en périphérie de la lésion, et progressant de façon centripète vers le centre du foyer (fig. 10-20). Les foyers inflammatoires papillaires et juxtapapillaires sont aisément diagnostiqués par AF. La papillite est identifiée par une dilatation des capillaires épipapillaires dès les temps précoces avec diffusion progressive du colorant et aspect flou des bords de la papille.

L'AF permet de visualiser un DSR qui se remplit au temps tardif de l'angiographie, notamment dans la toxoplasmose ou dans le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, mais le DSR est au mieux diagnostiqué par l'OCT.

L'AF permet, dans une moindre mesure, l'étude de la choroïde en mettant en évidence des plages de non-perfusion choroïdiennes lors du temps précoce, ainsi que des plis choroïdiens ou une néovascularisation choroïdienne. Elle est très utile pour déterminer si une lésion choroïdienne est active.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] De Laey JJ. Fluorescein angiography in posterior uveitis. *International Ophthalmology Clinics* 1995 ; 35 : 33-58.
- [2] Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (I). A preliminary report. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Expe Ophthalmol* 1977 ; 203 : 81-8.
- [3] Yannuzzi LA. A perspective on the treatment of aphakic cystoid macular edema. *Survey of Ophthalmology* 1984 ; 28 Suppl : 540-53.
- [4] Tran TH, de Smet MD, Bodaghi B, et al. Uveitic macular oedema : correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2008 ; 92 : 922-7.
- [5] Gass JD. Vitiliginous chorioretinitis. *Arch Ophthalmol* 1981 ; 99 : 1778-87.

ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE DANS L'ŒDÈME MACULAIRE INFLAMMATOIRE

C. TERRADA

L'essentiel

- L'angiographie au vert d'indocyanine n'est pas un examen déterminant pour le diagnostic de l'OM inflammatoire.
- Cet examen identifie les lésions, apporte des informations complémentaires qui permettent d'établir un diagnostic précis des pathologies rétinienne et choroïdiennes, le plus souvent inflammatoires.
- Dans ces conditions, il est recommandé de pratiquer cet examen pour établir un diagnostic et pour guider la prise en charge thérapeutique, le suivi et la progression de la pathologie.

L'angiographie au vert d'indocyanine (*indocyanine green* [ICG]) n'est pas considérée comme un moyen de détection efficace de l'OM inflammatoire. Cependant, l'angiographie ICG peut être utile pour orienter le diagnostic positif, le diagnostic différentiel et étiologique, par la présence ou, a contrario, l'absence des signes angiographiques recherchés.

Sémiologie angiographique au vert d'indocyanine de l'œdème maculaire inflammatoire

■ PROPRIÉTÉS DU VERT D'INDOCYANINE

Le vert d'indocyanine est une molécule hydrosoluble de 775 Da qui se fixe fortement aux protéines (98–99 %) après l'injection intraveineuse. L'élimination de la molécule se fait par voie biliaire sans métabolisation. Le spectre d'absorption maximale de la molécule de vert d'indocyanine dans le plasma se situe aux environs de 800 nm et elle émet un rayonnement fluorescent à \pm 830 nm, longueurs d'ondes situées dans le spectre infrarouge. À ces niveaux de longueurs d'ondes, la couche de l'épithélium pigmentaire n'est plus un écran pour la lumière fluorescente émise [1]. Les conséquences physiopathogéniques au niveau rétinien et choroïdien sont les suivantes :

- l'ICG n'exsude pas au travers des vaisseaux rétinien normaux ou modérément inflammatoires ;
- l'ICG exsude lentement à partir des capillaires fenêtrés de la choriocapillaire et diffuse progressivement avec imprégnation lente du stroma choroïdien (fig. 10-21).

■ INTERPRÉTATION DE L'ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

L'hypofluorescence en angiographie au vert d'indocyanine peut résulter d'un effet masque, d'une non-perfusion vasculaire ou d'un effet de masse (fig. 10-22). L'hyperfluorescence en angiographie au vert d'indocyanine peut résulter d'une hyperperméabilité vasculaire, d'une imprégnation tissulaire ou rétention du colorant dans une cavité et enfin d'une fixation tissulaire (fig. 10-23).

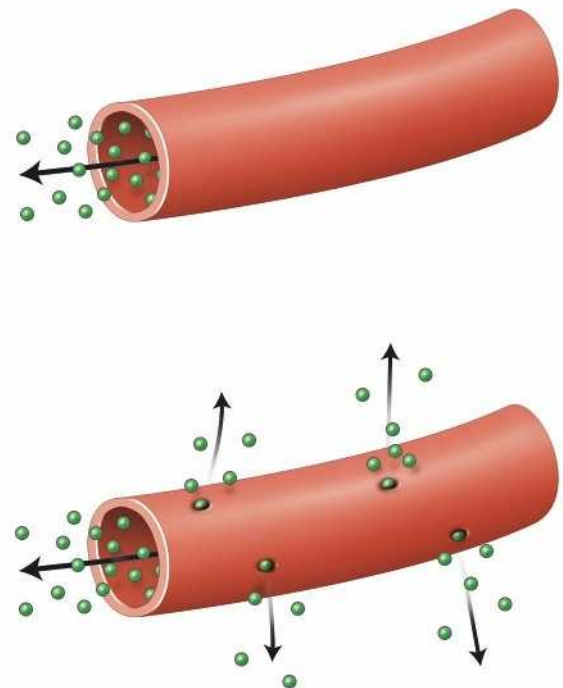


Fig. 10-21 Comportement de la molécule d'ICG en fonction de l'état inflammatoire vasculaire.

a. Vaisseau rétinien modérément inflammatoire ; la molécule d'ICG, fixée à 99 % aux protéines reste intraluminale. b. Au niveau de la choriocapillaire, le vert d'indocyanine sort librement des capillaires. L'ICG est retenue et imprègne le compartiment choroïdien.

a
b

L'hypofluorescence par effet masque concerne les lésions épaisses et pigmentées. L'hypofluorescence par non-perfusion vasculaire concerne la perfusion de la choriocapillaire. L'hypofluorescence par effet de masse peut être due à des infiltrats inflammatoires choroïdiens empêchant la diffusion du complexe macromoléculaire protéine – ICG.

L'hyperfluorescence par hyperperméabilité vasculaire indique que le colorant s'échappe anormalement des vaisseaux. Cette fuite concerne les gros vaisseaux choroïdiens normalement imperméables au complexe protéine – ICG, ainsi que les vaisseaux rétinien et papillaires en cas d'inflammation sévère. L'hyperfluores-

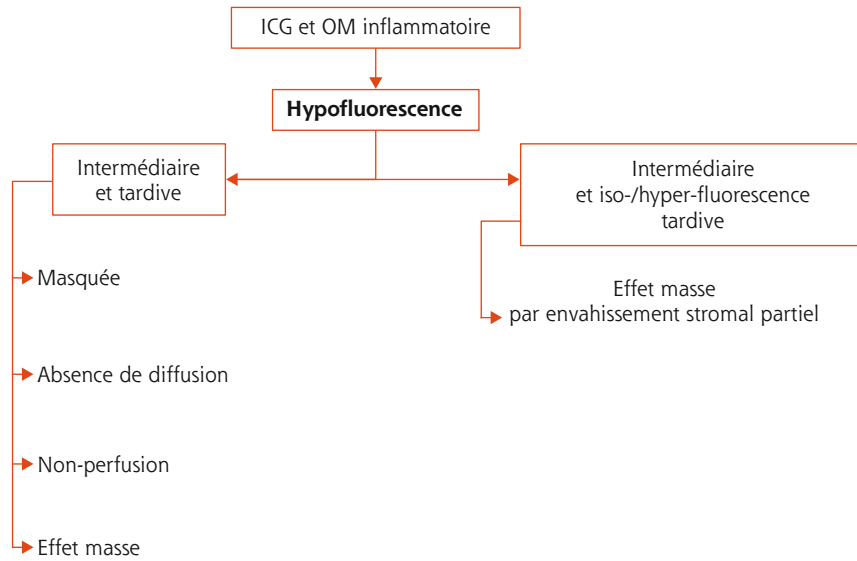


Fig. 10-22 Algorithme d'interprétation clinique de l'angiographie en ICG : hypofluorescence.

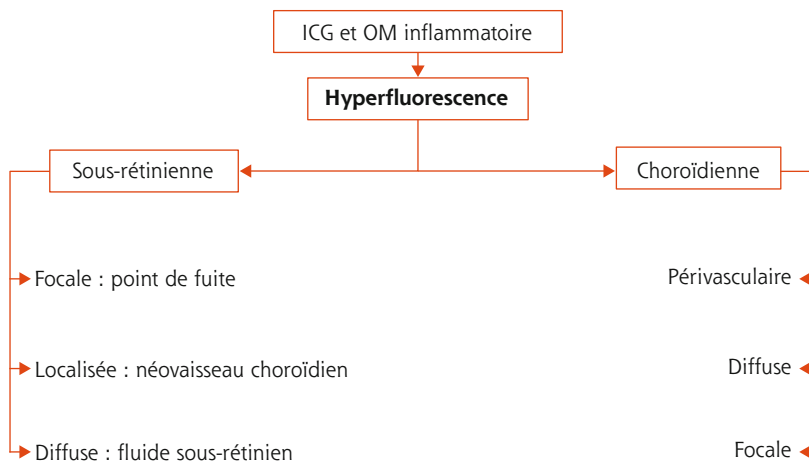


Fig. 10-23 Algorithme d'interprétation clinique de l'angiographie en ICG : hyperfluorescence.

cence par imprégnation tissulaire ou rétention du colorant dans une cavité fait suite à une fuite de colorant dans soit : un tissu, la rétine, la choroïde ou une cavité. L'hyperfluorescence par fixation tissulaire représente une hyperfluorescence tissulaire focale ou vasculaire segmentaire.

L'analyse de la séquence d'une angiographie au vert d'indocyanine a pour but de rechercher une hyperfluorescence ou une hypofluorescence anormale. Les taches hypofluorescentes sont subdivisées en taches hypofluorescentes de type 1 selon qu'elles deviennent iso- ou hyperfluorescentes aux temps tardifs et en taches hypofluorescentes de type 2 lorsqu'elles restent hypofluorescentes aux temps tardifs [2]. Le mécanisme physiopathogénique est déterminé en fonction des signes angiographiques : une vasculite choroïdienne des gros tronc vasculaire avec hyperfluorescence par hyperperméabilité et une vasculite occlusive des artéoles responsable d'une hypofluorescence par non-perfusion de la chorio-capillaire.

Œdèmes maculaires inflammatoires illustrés en angiographie au vert d'indocyanine

L'OM est une complication non spécifique de toutes les formes d'uvéites, antérieures, intermédiaires, postérieures et panuvéites. L'angiographie en ICG fait partie des investigations paracliniques à réaliser devant tout OM inflammatoire [3]. Elle ne sera pas prescrite à « titre systématique » mais en fonction de la présentation de l'uvéite et de sa compatibilité avec l'étiologie recherchée. L'angiographie en ICG est un examen particulièrement utile pour étudier les néovaisseaux choroïdiens inflammatoires. Ce sous-chapitre a été organisé de façon anatomique, de la superficie vers la profondeur,

c'est-à-dire la neurorétine, le complexe épithélium pigmentaire-choriocapillaire et la choroïde. Il est entendu que les pathologies inflammatoires oculaires peuvent intéresser de façon non exclusive un, deux ou les trois compartiments. Ce sous-chapitre est non exhaustif et privilégie l'interprétation sémiologique au cours de certaines pathologies inflammatoires.

■ ATTEINTE DE LA NEURORÉTINE

MALADIE DE BEHÇET

L'atteinte inflammatoire au cours de la maladie de Behçet touche la rétine et se manifeste par une vasculite rétinienne. L'angiographie au vert d'indocyanine permet d'identifier une atteinte inflammatoire choroïdienne sous la forme d'une hyperfluorescence focale sous un fond d'hyperfluorescence diffuse, apparaissant sur les temps intermédiaires et se maintenant sur les temps tardifs de la séquence [4].

SYNDROME DE SUSAC OU SICRET (SMALL INFARCTION OF COCHLEAR RETINAL AND ENCEPHALIC TISSUES)

Cette pathologie rare a été décrite par Susac en 1994. Elle atteint préférentiellement des femmes jeunes. Elle associe une surdité de perception et des troubles confusionnels. L'IRM encéphalique montre des hypersignaux dans la substance blanche, le cortex cérébral, le corps calleux et les noyaux gris centraux. L'angiographie à la fluorescéine met en évidence des occlusions artérielles rétinienne labiles et récidivantes. Les travaux réalisés sur la choroïde ne retrouvent pas d'inflammation des vaisseaux ou de retard circulatoire. L'hypofluorescence tardive en ICG intéresse le territoire rétinien non perfusé et l'œdème ischémique des couches externes qui en résulte (fig. 10-24) [5].

SYNDROME D'IRVAN

Le syndrome d'IRVAN est une maladie très rare, sans cause connue, bilatérale, affectant des sujets jeunes y compris des enfants, non associée à une maladie systémique. Elle est caractérisée par : une artérite rétinienne ; des dilatations anévrismales principalement dans les fourches artérielles ; une neurorétinite paravasculaire ; une non-perfusion capillaire périphérique pouvant entraîner des complications néovasculaires, des exsudats lipidiques dans la macula témoignant d'un OM par exsudation.

L'angiographie au vert d'indocyanine montre la dispersion des ectasies hyperfluorescentes sur tout l'arbre artériel et l'hypofluorescence des exsudats maculaires et péripapillaires (fig. 10-25) [6].

■ ATTEINTE DE L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE ET DE LA CHORIOCAPILLAIRE

Les néovaisseaux choroïdiens qui compliquent les choroïdites inflammatoires, dans leur phase inaugurale, récidivante ou cicatricielle, sont des néovaisseaux choroïdiens visibles, proliférant sous la rétine (fig. 10-26). Le réseau néovasculaire est individualisable dès les temps précoces de l'angiographie au vert d'indocyanine. Par la suite, l'hyperfluorescence se maintient et diffuse. L'angiographie au vert d'indocyanine permet une analyse concomitante de la choroïde dans son ensemble. Au cours des épithéliopathies en plaques, elle révèle la présence de taches hypofluorescentes (phases précoce, intermédiaire et tardive) traduisant une non-perfusion de la choriocapillaire. L'atteinte est focale, de localisation prépondérante au pôle postérieur et en péripapillaire. Les taches sont de tailles moyennes, confluentes avec aspect géographique (fig. 10-27) [7].

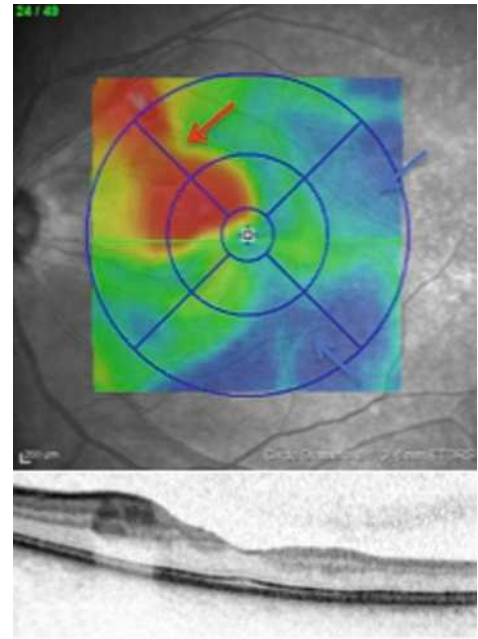


Fig. 10-24 Œdème maculaire et hypofluorescence tardive en ICG par effet masque d'origine rétinienne au cours d'un syndrome de SICRET.

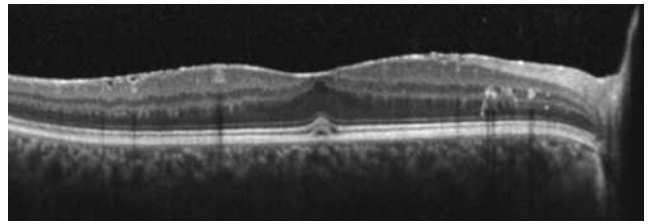
a. ICG aux temps tardifs. Territoire hypofluorescent maculaire en aval de l'occlusion artériolaire, hyperfluorescence pariétale segmentaire et focale des parois artérielles inflammatoires. b. SD-OCT maculaire : œdème rétinien ischémique de la rétine interne (flèche rouge) et atrophie rétinienne péri-maculaire (flèche bleue), témoin d'infarctus ischémiques anciens de la rétine interne.

■ ATTEINTE CHOROÏDIENNE STROMALE

ŒDÈME MACULAIRE ET MALADIE DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

An cours de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, l'angiographie au vert d'indocyanine retrouve de façon constante :

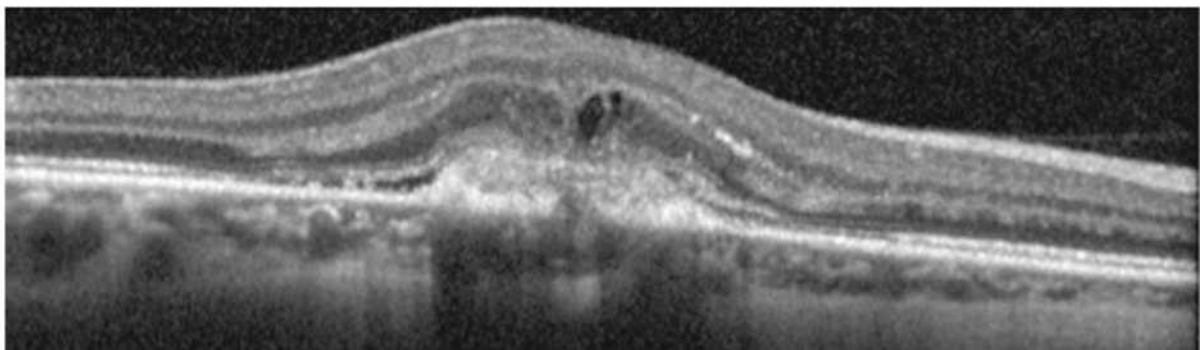
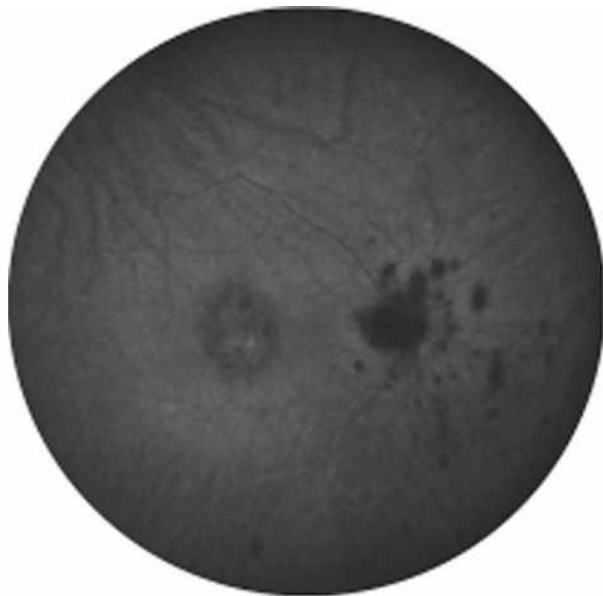
- un retard circulatoire choroïdien précoce ;
- de nombreuses taches sombres périphériques hypofluorescentes correspondant probablement à des granulomes inflammatoires dans la choroïde (fig. 10-28) ;



a | b

Fig. 10-25 Œdème maculaire et hypofluorescence tardive en ICG par effet masque d'origine rétinienne au cours d'un syndrome d'IRVAN.

a. ICG aux temps tardifs. Hypofluorescence par effet masque des exsudats rétiniens péripapillaires et maculaires. Hyperfluorescence des anévrysmes artériels par rétention ou fixation pariétale du complexe protéine-ICG. b. Coupe OCT fovéolaire : hyporéflexivité sous-rétinienne rétrofovéale et hyperréflexivité focale des exsudats rétiniens au sein de la couche plexiforme externe.



a | b
c

Fig. 10-26 Œdème maculaire et hypofluorescence tardive en ICG par effet masse d'origine choroïdienne au cours d'une choroïdite multifocale compliquée de néovaisseau choroïdien visible rétrofovéolaire.

a. Membrane néovasculaire visible rétrofovéale hyperfluorescente sur les temps précoces de l'ICG et taches choroïdiennes péripapillaires hypofluorescentes. b. L'hyperfluorescence maculaire persiste et diffuse sur les temps tardifs. Les taches choroïdiennes restent hypofluorescentes et paraissent plus nombreuses comparées aux temps précoces de l'ICG. c. Hyper-réflexivité rétrofovéale de la membrane néovasculaire surmontée par des signes exsudatifs intra- et sous-rétiniens.

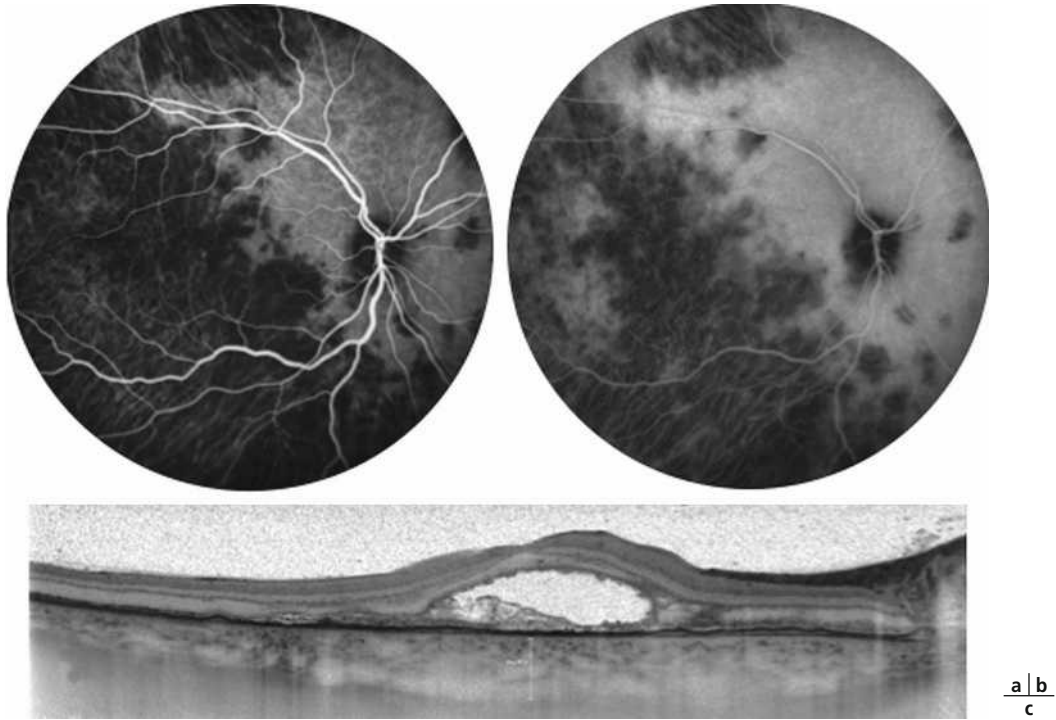


Fig. 10-27 Œdème maculaire et angiographie en ICG au cours d'une épithéliopathie en plaques.

a. L'importante hypofluorescence du pôle postérieur traduit une hypoperfusion capillaire. Les gros vaisseaux choroïdiens sont visibles et perfusés. b. L'hypofluorescence persiste sur les temps intermédiaires et tardifs (non montré). Kyste intrarétinien centromaculaire. c. Hyper-réflexivité de la couche nucléaire externe, interruption de la membrane limitante externe, interruption de la couche ellipsoïde et de la zone des interdigitations.

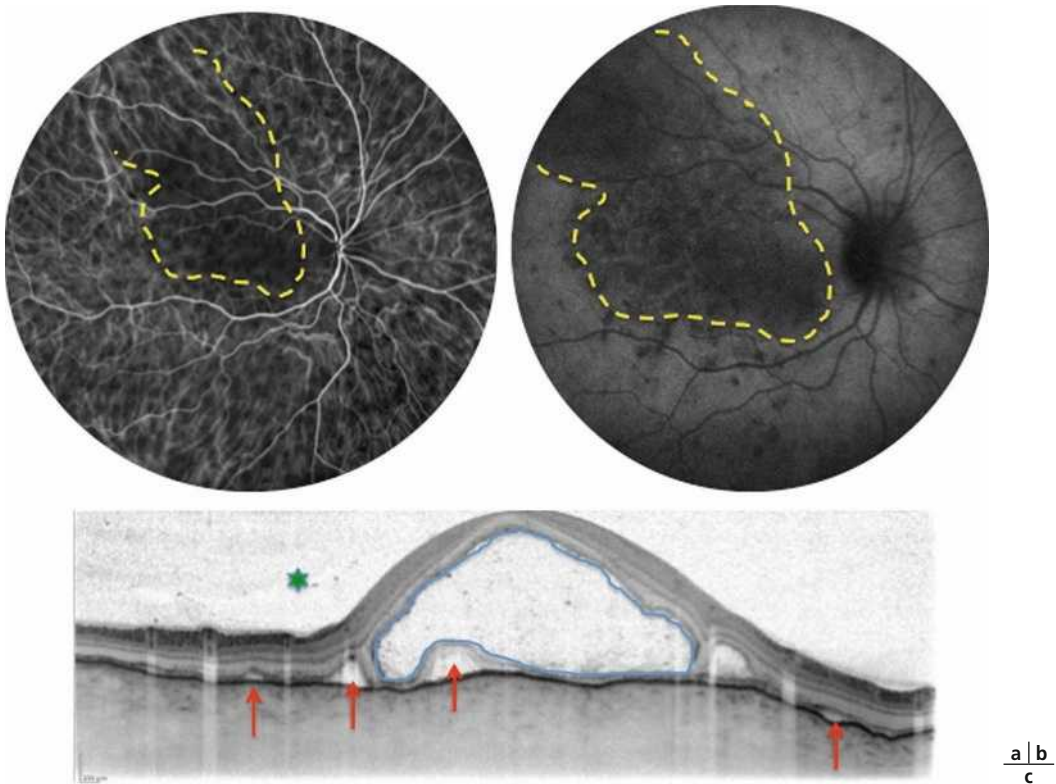


Fig. 10-28 Œdème maculaire et angiographie en ICG au cours de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

a. L'hypofluorescence du pôle postérieur traduit une hypoperfusion capillaire. Les nombreuses taches sombres périphériques correspondent probablement à des granulomes inflammatoires dans la choroïde. La dilatation et l'hyperfluorescence de certaines veines choroïdiennes peuvent traduire l'inflammation ou la stase veineuse choroïdienne. Dans les limites de cette zone d'hypoperfusion capillaire, les gros vaisseaux choroïdiens sont perfusés (ligne en pointillés jaunes) mais pas la choriocapillaire. b. Au temps tardif, la plage hypofluorescente centrale à la même topographie que l'hypofluorescence précoce. Elle témoigne d'un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire dans cette zone. c. Coupe OCT passant par la fovéa. Grand « kyste » intrarétinien centromaculaire (ligne bleue) et petits décollements séreux annexes (flèches rouges). Hyalite postérieure (étoile verte) et points hyper-réflexifs au sein du décollement séreux rétinien.

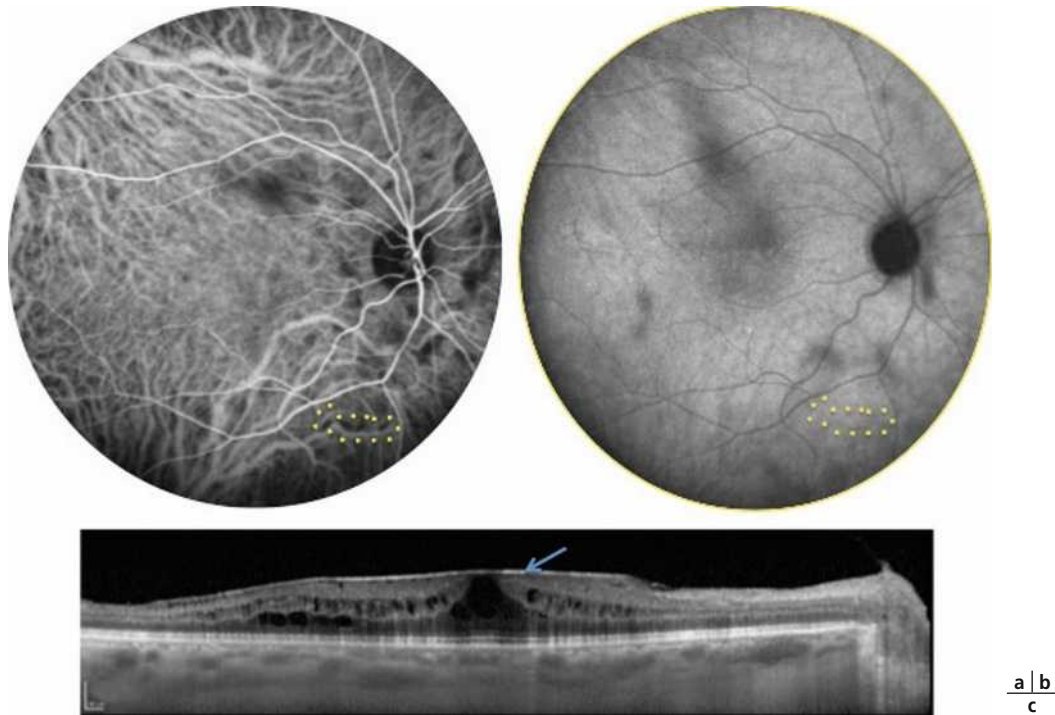


Fig. 10-29 Œdème maculaire et angiographie en ICG au cours de la rétinochoroïdite de type Birdshot.

a. Hypofluorescence des taches choroïdiennes sur les temps intermédiaires. Granulomes choroïdiens situés autour des gros vaisseaux choroïdiens masquant en partie les gros vaisseaux choroïdiens (pointillés jaunes). b. Les taches deviennent isofluorescentes aux temps tardifs. c. SD-OCT. OM inflammatoire étendu avec logettes microkystiques intrarétiniennes et membrane épimaculaire (flèche bleue).

- une hyperfluorescence et une hyperperméabilité des gros vaisseaux choroïdiens ;
- une hyperfluorescence papillaire [8, 9].

ŒDÈME MACULAIRE ET RÉTINOKOROÏDOPATHIE DE TYPE BIRDSHOT (fig. 10-29)

L'OM fait le pronostic visuel de la rétinochoroïdopathie de type Birdshot. Lors de la phase aiguë, la totalité des patients présente des taches choroïdiennes hypofluorescentes aux temps intermédiaires de l'angiographie. Selon l'activité inflammatoire des taches, la fluorescence de ces dernières est différente sur les temps tardifs. Elles restent hypofluorescentes en cas de faible activité inflammatoire. Elles disparaissent en devenant isofluorescentes en cas de forte activité métabolique. Les deux autres signes sont une hyperfluorescence des gros vaisseaux choroïdiens et une hyperfluorescence choroïdienne tardive diffuse. À la phase chronique, les taches restent hypofluorescentes tout le long de la séquence par atrophie de la choriocapillaire ou persistance de granulomes choroïdiens [10].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Desmettre T, Devoiselle JM, Soulte-Begu S, Mordon S. Propriétés de la fluorescence et particularités métaboliques du vert d'indocyanine. *J Fr Ophthalmol* 1999 ; 22 : 1003-6.
- [2] Herbert CP, Bodaghi B, LeHoang P. Angiographie au vert d'indocyanine au cours des maladies inflammatoires : principes, interprétation schématique, sémiologie et intérêt clinique. *J Fr Ophthalmol* 2001 ; 24 : 423-47.
- [3] Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009 ; 147 : 11-21.
- [4] Matsuo T, Sato Y, Shiraga F, et al. Choroidal abnormalities in Behçet's disease observed by simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography with scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 295-300.
- [5] Martinet N, Fardeau C, Adam R, et al. Fluorescein and indocyanin angiographies in SUSAC syndrome. *Retina* 2007 ; 27 : 1238-42.
- [6] Chang TS, Aylward GW, Davis JL, et al. Idiopathic retinal vasculitis, aneurysms, and neuro-retinitis. Retinal Vasculitis Study. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 1089-97.
- [7] Kotsolis AI, Killian FA, Ladas ID, Yannuzzi LA. Fluorescein angiography and optical coherence tomography concordance for choroidal neovascularisation in multifocal choroiditis. *Br J Ophthalmol* 2010 ; 94 : 1506-8.
- [8] Fardeau C, Tran TH, Gharbi B, et al. Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 2007 ; 27 : 163-72.
- [9] Oshima Y, Harino S, Hara Y, Tano Y. Indocyanine green angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 1996 ; 122 : 58-66.
- [10] Fardeau CL, Herbert CP, Kullmann N, et al. Indocyanine green angiography in birdshot chorioretinopathy. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 1928-34.

OCT DANS L'ŒDÈME MACULAIRE INFLAMMATOIRE

C. BONNET, D. MONNET

L'essentiel

- L'OCT permet la reconnaissance et le suivi des OM inflammatoires.
- L'OCT précise le type d'OM (épaississement périfovéal, épaississement maculaire diffus, œdème intrarétinien, OMC et/ou décollement séreux rétinien) et permet de le quantifier et d'identifier des signes associés (syndrome de l'interface vitréomaculaire, perte des photorécepteurs, néovaisseau choroïdien, épaississement choroïdien, inflammation du vitré prémaculaire).
- Il permet ainsi d'adapter le traitement en précisant le traitement médical nécessaire ou l'éventuel traitement chirurgical pour diminuer les conséquences fonctionnelles de cette complication.
- Il ne peut pas à l'inverse identifier une capillarite, une vascularite et/ou une papillite détectables par l'angiographie à la fluorescéine.

L'OM est une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle au cours des uvéites [1–3]. Il peut survenir lors d'une atteinte inflammatoire primitive de la macula ou par contiguïté, de vascularites du pôle postérieur, d'une inflammation vitréenne ou même d'une uvéite antérieure souvent chronique avec rupture importante de la barrière hémato-aqueuse [4].

En cas d'uvéite, la baisse de l'acuité visuelle est secondaire dans la majorité des cas à l'apparition d'un OM, par libération de cytokines et de chimiokines qui provoquent une rupture de la BHR interne. Le liquide s'accumule préférentiellement dans les couches plexiformes externes de la rétine pour donner une image faisant évoquer la présence de kystes intrarétiniens [5, 6].

Diagnostic de l'œdème maculaire inflammatoire

■ DÉFINITION ET CARACTÉRISTIQUES DE L'ŒDÈME MACULAIRE INFLAMMATOIRE EN OCT

La définition de l'OM en tomographie à cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) est l'augmentation de l'épaisseur maculaire (épaisseur des 1000 µm centraux au-delà de 250 à 300 µm selon la machine utilisée). L'OCT permet également d'estimer le volume maculaire (exprimé en mm³) dans les 6 mm centraux, moins sensible au décentrement de la fixation lors de l'examen (fréquent chez les patients ayant une acuité visuelle basse).

Outre la mesure quantitative de l'épaisseur rétinienne maculaire, une analyse qualitative de la macula est indispensable. Au vu de la littérature sur les données OCT de l'OM inflammatoire [7, 8], on peut distinguer cinq aspects d'œdème en OCT (fig. 10-30) :

- e** – épaississement péricentral (EPC) (eFig. 10-1) caractérisé par un épaississement de la rétine maculaire périfovéale avec une épaisseur dans les quadrants périfovéaux (dans l'aire comprise entre le diamètre des 1000 µm centraux et des 3000 µm centraux) supérieure à 300 µm pour un *time-domain* – *optical coherence tomography* (TD-OCT) Stratus® (Zeiss) ou supérieure à 370 µm pour un *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT) Spectralis® (Heidelberg). Cet épaississement déterminé à partir d'une base

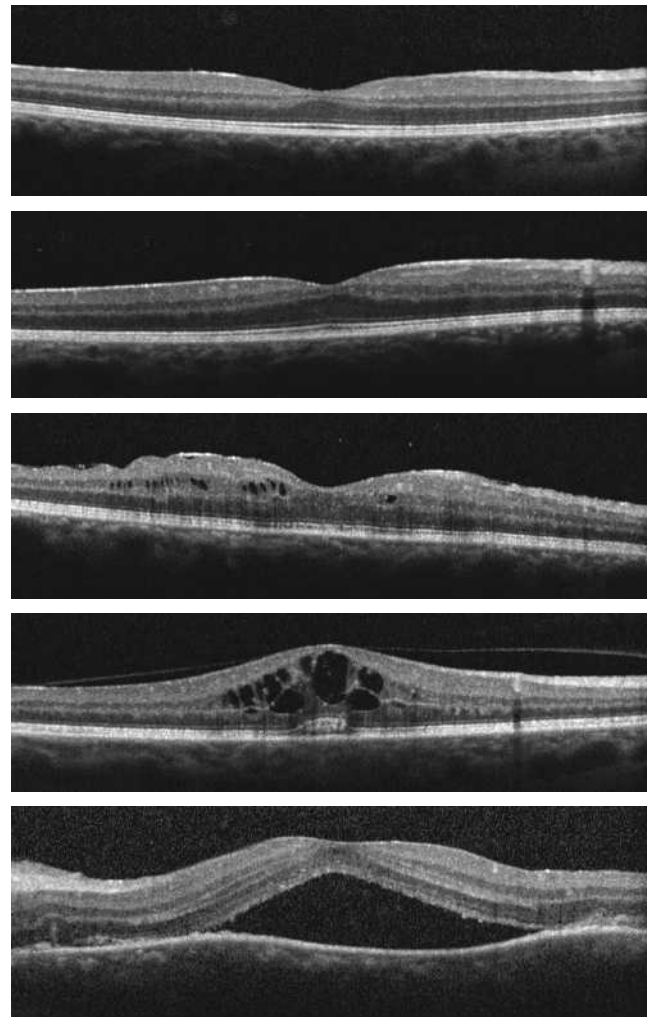


Fig. 10-30 Différents types d'œdèmes maculaires.

a. Épaississement périfovéaire. b. Épaississement maculaire diffus. c. Œdème maculaire diffus. d. Œdème maculaire cystoïde. e. Décollement séreux rétinien.

(Source : photographies du Dr M. Weber.)

a
b
c
d
e

normative [9] pourra facilement être méconnu si l'on ne regarde que les coupes ne présentant pas d'anomalie et que l'on omet de regarder la cartographie maculaire et les valeurs d'épaisseur rétinienne au niveau de la couronne péricentrale ;

- e** – épaulement maculaire diffus (EMD) (eFig. 10-2) qui se caractérise par une augmentation de l'épaisseur rétinienne maculaire centrale et péricentrale ;
 - e** – œdème maculaire diffus (eFig. 10-3) qui se caractérise par une augmentation de l'épaisseur rétinienne maculaire centrale et péricentrale avec la présence de fluide intrarétinien hyporéfléctif ;
 - e** – œdème maculaire cystoïde (OMC) (eFig. 10-4) caractérisé par la présence de fluide intrarétinien et de logettes cystoïdes bien délimitées dans la couche plexiforme externe (couche de Henlé) ;
 - e** – décollement séreux rétinien (DSR) (eFig. 10-5) défini comme une séparation de la rétine sensorielle de la jonction épithélium pigmentaire/choriocapillaire. Le DSR est associé à 30,8 % des OM diffus, 15 % des OMC et il est isolé dans 11,7 % des cas [6].
- L'OCT permet par ailleurs d'identifier :
- la présence de lésions associées : membranes épiréiniennes (fig. 10-31), syndromes de tractions vitréomaculaires ;
 - une interruption de la ligne ellipsoïde (bande hyper-réfléctive correspondant aux jonctions articles externes/internes des photorécepteurs ou jonction IS-OS), facteur péjoratif de pronostic fonctionnel [10] ;
 - une atrophie maculaire (fig. 10-32), souvent associée à une disparition de la ligne ellipsoïde, pouvant masquer un OM d'origine inflammatoire.

■ ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE VERSUS OCT

Avant l'avènement de l'OCT, l'OM était quantifié indirectement sur l'angiographie à la fluorescéine par l'importance des diffusions maculaires. Une classification en quatre stades des diffusions maculaires a été proposée (tableau 10-5). Cependant, même s'il n'existe pas de classification analogue de l'OM en OCT, le diagnostic et le suivi des OM inflammatoires ont largement bénéficié de l'usage de l'OCT qui est la méthode de

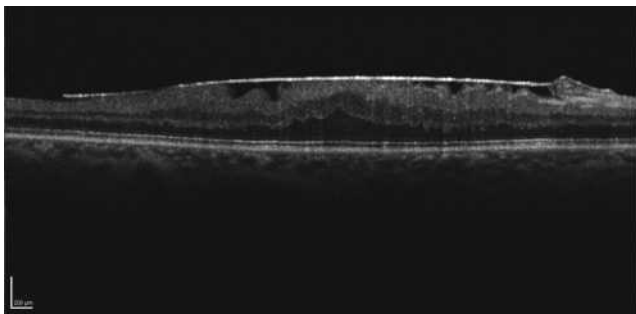


Fig. 10-31 Membrane épiréinienne.
(Source : photographie du Dr M. Weber.)

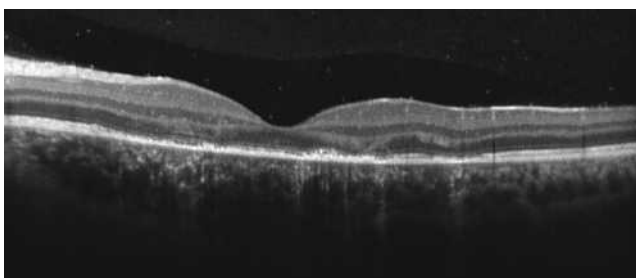


Fig. 10-32 Atrophie maculaire débutante, avec rupture de la ligne ellipsoïde.

Tableau 10-5 – Classification des diffusions maculaires en angiographie à la fluorescéine d'après Spaide et al., 1993.

Grade	Diffusion de fluorescéine
0	Pas de diffusion
1	Diffusion périfovéolaire sur moins de 360°
2	Diffusion périfovéolaire sur 360°, inférieure à 1 diamètre papillaire
3	Diffusion périfovéolaire sur 360°, comprise entre 1 et 1,5 diamètre papillaire
4	Diffusion périfovéolaire sur 360°, supérieure 1,5 diamètre papillaire

référence pour détecter et quantifier de façon reproductible et non invasive l'épaisseur rétinienne maculaire. De plus, l'OCT permet d'apprécier précisément la répartition de la distribution du liquide intrarétinien, alors que les diffusions angiographiques se superposent et ne permettent pas ce type d'analyse (tableau 10-6). En effet, l'augmentation de l'épaisseur rétinienne en OCT a une définition anatomique et apparaît mieux corrélée à la baisse de l'acuité visuelle que les diffusions observées en angiographie à la fluorescéine. Ainsi des diffusions observées à l'angiographie peuvent ne pas avoir de traduction à l'OCT et ne pas être associées à un épaulement rétinien en OCT [11–13] ; inversement un OM rétinien à l'OCT peut n'avoir aucune traduction angiographique. Par ailleurs, l'OCT est largement supérieur à l'angiographie pour l'analyse des rapports vitréorétiens (membrane épiréinienne, syndrome de traction vitréomaculaire), des pathologies maculaires (trou lamellaire, trou maculaire). Enfin plus récemment l'*enhanced depth imaging - optical coherence tomography* (EDI-OCT) et le *swept-source OCT* permettent d'analyser la choroïde en quantifiant son épaisseur et objectivent un élément important dans la compréhension physiopathogénique de certaines uvéites postérieures (maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, épithéliopathie en plaques, etc.).

L'angiographie garde toutefois une place importante dans le diagnostic des maladies inflammatoires rétinienne, car c'est le seul examen permettant d'analyser la vascularisation rétinienne et choroïdienne, et ainsi de mettre en évidence des diffusions à partir des vaisseaux rétiens (vascularites, périphlébites), de la papille (papillite), ou une ischémie maculaire. L'angiographie est beaucoup moins utilisée dans le cadre du suivi des OM et de l'évaluation des résultats des traitements depuis l'avènement de l'OCT [5, 11, 14].

Tableau 10-6 – Principaux critères d'analyse de l'œdème maculaire inflammatoire en OCT.

Analyse quantitative	Épaisseur au point de fixation ou fovéolaire (µm)
	Épaisseur moyenne des 1 mm centraux (µm)
	Volume maculaire des 6 mm centraux (mm³)
Analyse qualitative	Type d'œdème maculaire : – diffus – cystoïde – décollement séreux rétinien
	Ligne ellipsoïde : <i>inner and outer segment junction</i> (ou jonction IS-OS) des photorécepteurs
	Membrane épiréinienne
	Syndrome de traction vitréomaculaire

Apport de l'OCT dans l'analyse maculaire au cours des uvéites

■ ATROPHIE MACULAIRE

La diminution de l'épaisseur maculaire rétinienne par atrophie maculaire peut être l'aboutissement de tout processus inflammatoire chronique intéressant le pôle postérieur [15]. À un OM inflammatoire peut faire suite une atrophie maculaire, constituant une séquelle fréquemment observée à la phase post-inflammatoire. Il s'agit de la deuxième complication et cause de baisse d'acuité visuelle définitive après l'OM. Cette atrophie est associée à un pronostic visuel défavorable, avec une chute irréversible de l'acuité visuelle, correspondant à des dégâts structuraux définitifs au niveau de la macula et la perte quasiment systématique de la ligne ellipsoïde. L'OCT est un examen adapté et particulièrement sensible pour mettre en évidence une atrophie maculaire. Elle peut être définie par une diminution franche de l'épaisseur fovéolaire centrale (inférieure à 200 µm, limite inférieure dépendante des modèles d'OCT), une augmentation de la largeur de la dépression fovéolaire. L'atrophie maculaire peut également faire suite à une ischémie maculaire d'origine inflammatoire (maladie de Behçet).

■ NÉOVASCULARISATION CHOROÏDIENNE

La néovascularisation choroïdienne maculaire est une complication potentielle de certaines étiologies d'uvéite postérieure. Elle est essentiellement rencontrée dans les uvéites postérieures avec une fréquence très variable dépendante de l'étiologie : les néovaisseaux choroïdiens s'observent de manière occasionnelle au cours de la chorioretinopathie de type Birdshot (2 à 3 % des cas, série personnelle), alors qu'il s'agit d'une complication très fréquente des choroidites ponctuées internes (*punctual internal choroiditis* [PIC]) [16]. Des uvéites de causes infectieuses, dont la plus fréquente est la toxoplasmose, peuvent occasionnellement se compliquer de néovascularisation. L'OCT permet d'objectiver et de détecter précocement cette néovascularisation choroïdienne, ainsi que de juger de l'efficacité du traitement au cours du suivi.

■ MEMBRANE ÉPIRÉTINIENNE

L'inflammation intravitréenne et/ou rétinienne prolongée constitue un important facteur de risque de développement d'une membrane épitréiniennne (MER). Les uvéites intermédiaires chroniques sont l'une des formes d'uvéites pour laquelle cette complication est le plus fréquemment observée. La présence d'une MER peut rendre difficile l'évaluation de l'OM en OCT ou masquer une atrophie rétinienne. Par ailleurs, les MER peuvent, par elles-mêmes, pérenniser un OM et/ou des diffusions périfovéolaires, même après la résolution de la phase inflammatoire d'une uvéite. La présence d'une membrane épitréiniennne augmente la fréquence de survenue d'un OM et complique sa prise en charge thérapeutique. L'angiographie à la fluoroescéine est un examen complémentaire utile pour juger de l'activité inflammatoire d'une uvéite postérieure (vascularite, papillite, etc.) dans ce contexte de MER.

Cas d'uvéites compliquées d'œdème maculaire

■ UVÉITE ANTÉRIEURE LIÉE À L'ANTIGÈNE HLA B27

L'atteinte du segment postérieur au cours des uvéites antérieures se fait par contiguïté de l'inflammation du segment antérieur et se manifeste sous forme d'hyalite, de papillite ou d'OMC (fig. 10-33), tableau que l'on peut retrouver dans n'importe quelle situation d'inflammation intra-oculaire. Toutefois, la survenue de cette complication ne remet pas en cause la localisation de l'uvéite qui reste définie comme « antérieure », correspondant au site primitif de l'inflammation.

La fréquence de l'OM est estimée entre 6 et 13 % [17]. Il s'agit du principal élément conditionnant le pronostic visuel des uvéites antérieures. Sa détection précoce est facilitée par un examen de la macula en OCT, il est généralement de bonne évolution mais impose le recours à une injection péri-oculaire de corticoïdes (fig. 10-33). Les collyres anti-inflammatoires ont un excellent effet sur l'inflammation du segment antérieur, mais n'atteignent pas le segment postérieur, et sont donc insuffisants dans la prise en charge d'un œdème maculaire [18].

■ MALADIE DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Dans sa forme typique, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est une panuvéite bilatérale granulomateuse associée à des manifestations extra-oculaires, méningées, cutanées et de l'oreille interne. Sa prévalence est inégalement répartie dans le monde, constituant une cause rare d'uvéite dans les populations européennes mais très fréquente en Asie, autour du bassin méditerranéen et chez les Amérindiens. Lors de la phase aiguë de la maladie, les DSR et l'œdème papillaire constituent des critères diagnostiques indispensables. Une dépigmentation au fond d'œil est également fréquemment observée mais d'apparition plus tardive au cours de la maladie de VKH.

L'imagerie en OCT a permis d'observer les DSR caractéristiques de la maladie et leur réapplication après traitement [19]. Des images de murs verticaux fins, formant des espaces sous-rétiniens kystiques, sont en rapport avec le caractère multilobulaire et non confluent des DSR observés au cours de la maladie de VKH (fig. 10-34). Ces images permettent de formuler des hypothèses

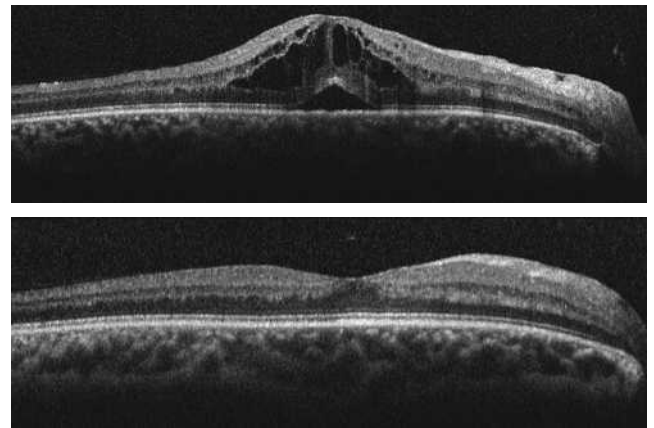


Fig. 10-33 OCT dans le cadre d'une uvéite antérieure HLA B27 compliquée d'œdème maculaire.

a. OMC avec décollement séreux rétinien. b. Un mois après l'injection sous-ténoïenne de corticoïdes : résorption de l'OM et du DSR, profil fovéolaire normal.

a
b

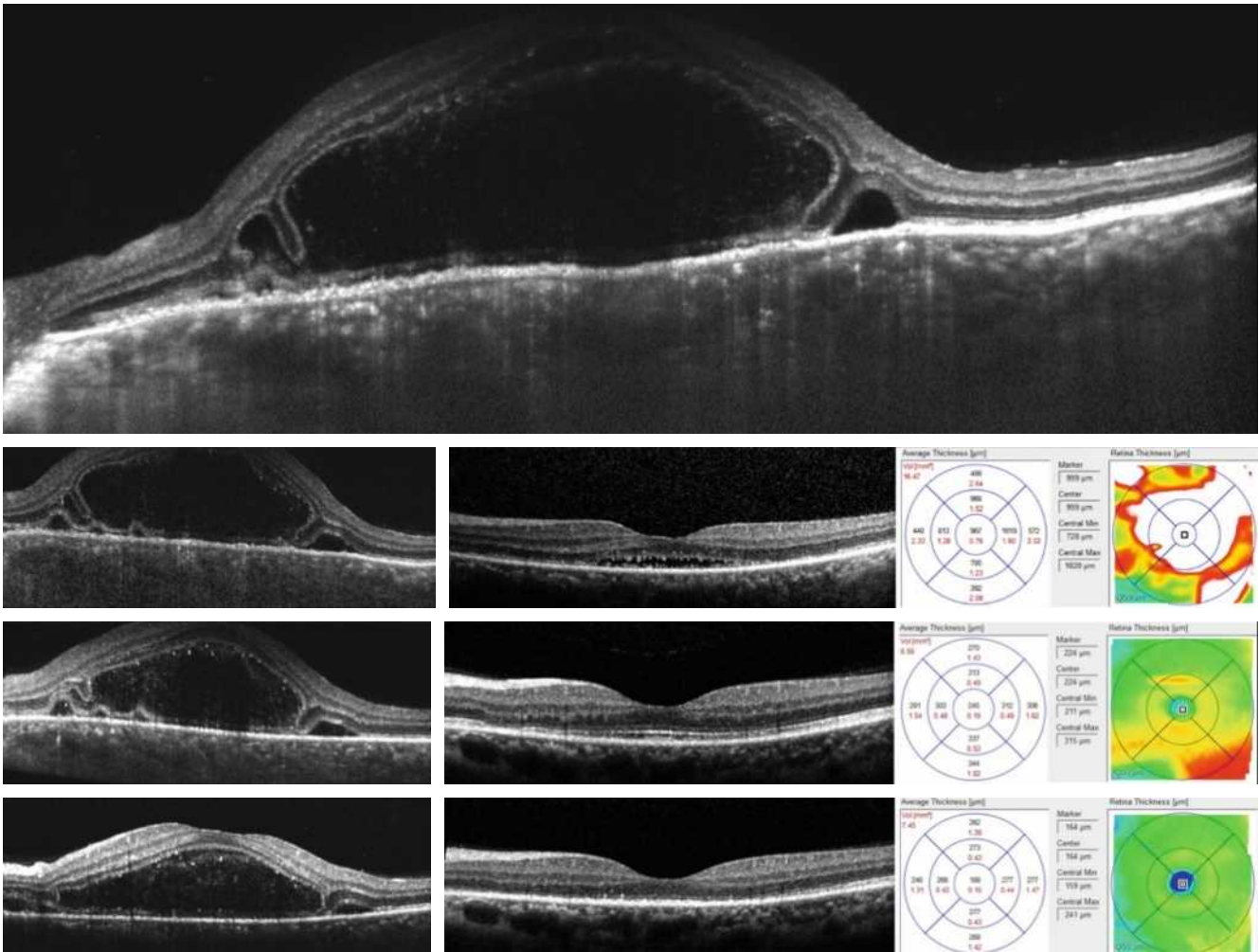


Fig. 10-34 OCT maculaire chez un patient atteint de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

a. OCT initial, volumineux DSR polylobulés avec septums et contenus hétérogènes hyper-réfectifs. b à e. Évolution du DSR à l'OCT au cours des 6 mois suivants, patient traité (bolus de corticoïdes par voie intraveineuse et corticothérapie orale) : diminution progressive du DSR jusqu'à résorption complète. f. OCT à 6 mois : disparition du DSR, profil maculaire conservé. g. OCT à 8 mois : disparition du DSR mais perte de la ligne ellipsoïde.

a
b e
c f
d g

concernant la physiopathogénie de la maladie. Dans un premier temps, l'inflammation choroïdienne est responsable d'une rupture de la BHR interne. Cette inflammation choroïdienne est également visualisable en EDI-OCT sous la forme d'une augmentation de l'épaisseur choroïdienne [20, 21] et conduit à une accumulation de fluides sous-rétiniens. Des membranes fibrineuses se forment alors sur l'épithélium pigmentaire. L'afflux de liquide sous-rétinien pousse cette membrane fibrineuse qui, en se détachant, forme des septa, lesquels divisent l'espace sous-rétinien en compartiments donnant ces images assez caractéristiques.

Le pronostic de la maladie est généralement favorable, si la prise en charge de la maladie est précoce et si un traitement suffisamment intense (corticothérapie locale pour l'inflammation du segment antérieur, recours au bolus de corticoïdes pour le traitement des DSR) est prescrit [3]. Sous traitement, l'évolution est marquée par une réapplication des DSR. Toutefois, plusieurs complications peuvent influencer le pronostic : 11 % de néovascularisation choroïdienne et 6 % de fibrose sous-rétinienne sont rapportés [22]. Cependant, malgré cette fibrose sous-rétinienne, l'acuité visuelle reste supérieure à 5/10 dans 35 % des cas. Des manifestations à type de plis choroïdiens ont également été décrites et sont le témoin de la réapplication de DSR importants [23].

■ ÉPITHÉLIOPATHIE EN PLAQUES

Il s'agit d'un tableau clinique et angiographique caractéristique, qui touche l'adulte jeune en bonne santé, présentant une baisse visuelle bilatérale indolore. Au fond d'œil, on observe des lésions blanc jaunâtre profondes, multiples, de moins d'un diamètre papillaire, disséminées au pôle postérieur. Après quelques jours, les taches blanches commencent à cicatrifier en leur centre, puis au niveau de la lésion entière, pouvant laisser des remaniements pigmentaires cicatriciels.

L'angiographie à la fluorescéine est assez caractéristique et montre une hypofluorescence précoce des lésions, suivi d'une hyperfluorescence tardive, avec parfois une imprégnation des bords rétiniens avec un liseré hyperfluorescent plus marqué. L'ICG retrouve un retard de remplissage et une hypoperfusion choroïdienne, dont la surface est plus étendue que les lésions visibles au fond d'œil. L'OCT permet de visualiser une augmentation de la réflectivité de la couche des photorécepteurs, avec un déplacement antérieur de la neurorétine, qui s'accompagne d'un épaississement périfovéolaire, sans réel OM (fig. 10-35). À la phase cicatricielle, on observe une résolution de ce déplacement antérieur, avec une normalisation du profil maculaire, mais les remaniements de la couche des photorécepteurs persistent, avec des altérations

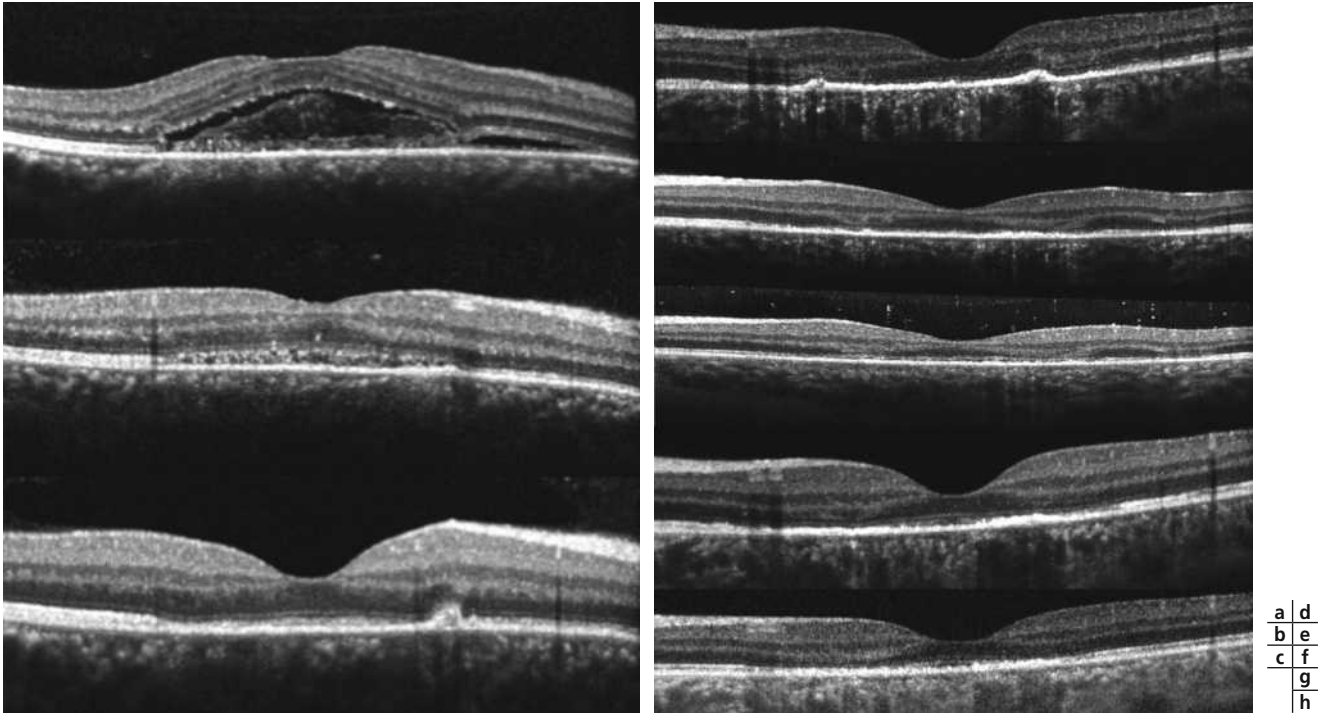


Fig. 10-35 Épithéliopathie en plaques : évolution en OCT.

a-c. Premier cas avec plaque maculaire, hyper-réflexivité des couches externes rétiniennes et épaissement rétinien en regard. DSR associé. Le diagnostic différentiel avec une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada peut être difficile à ce stade à l'OCT. Au cours du temps, en l'absence de traitement, le DSR disparaît, la rétine se réapplique. À la phase cicatricielle, il persiste des interruptions focales de la ligne ellipsoïde. L'épithélium pigmentaire apparaît irrégulier et cicatriciel. d-h. Second cas avec plaque maculaire, une augmentation de la réflectivité des couches externes rétiniennes, sans épaissement rétinien en regard. Déplacement antérieur de la ligne des photorécepteurs avec interruption focale de la troisième ligne. L'évolution au cours du temps est marquée par la disparition de ce déplacement antérieur, la persistance de l'interruption focale de la ligne ellipsoïde, un amincissement des couches rétiniennes nucléaires externes, une hyper-réflexivité des couches externes par atrophie de l'épithélium pigmentaire.

de l'épithélium pigmentaire (surtout lorsqu'il existe une plaque maculaire lors de la phase initiale). À la phase aiguë, en cas de DSR associé, le diagnostic différentiel avec une maladie de VKH peut être difficile, et repose sur l'angiographie et l'existence de signes associés dans le cas de celle-ci.

Le pronostic visuel est spontanément favorable avec une récupération de l'acuité visuelle après 6 mois de 8/10 à 10/10 en moyenne, mais avec persistance possible de petits scotomes. Les complications observées sont rares et dominées par l'apparition de néovaisseaux choroïdiens, à l'origine d'une exsudation rétinienne visible à l'OCT [14, 16].

■ UVÉITES INTERMÉDIAIRES

Le terme d'uvéite intermédiaire est utilisé pour le sous-groupe des uvéites où le vitré est le site principal de l'inflammation. La présence d'engainements vasculaires périphériques et/ou l'existence d'un OM sont les signes les plus fréquemment associés à la hyalite et classiques au cours des uvéites intermédiaires, ne remettant pas en cause leur définition. Le terme de pars planite était réservé au groupe d'uvéites intermédiaires où l'on retrouvait une banquise inférieure ou la formation de condensations vitréennes (*snowballs*) survenant en l'absence de toutes étiologies infectieuses ou systémiques, il est désormais inclus dans la définition des uvéites intermédiaires.

L'OCT permet la détection précoce de l'OM. Il permet également de suivre son évolution et de guider les indications thérapeutiques d'injections péri- et intra-oculaires de corticoïdes (eFig. 10-6) [4]. La limite de son utilisation dans cette indication est la présence d'une hyalite importante, provoquant des interférences dans la captation du signal, bien que les progrès des dernières générations d'OCT permettent de faire reculer ces limites [24].

■ UN EXEMPLE D'UVÉITE POSTÉRIEURE : LA CHORIORÉTINITE DE TYPE BIRDSHOT

La maladie de Birdshot est une uvéite postérieure bilatérale, caractérisée par des lésions blanchâtres au fond d'œil, multiples, disséminées avec une prédominance en moyenne périphérie nasale, évoquant des impacts de chevrotine qui ont donné le nom à la maladie. L'âge moyen de survenue est de 53 ans. Un œdème papillaire est fréquent, ainsi que la survenue d'un OMC qui touche de 35 à 84 % des patients selon les séries [25, 26]. Une inflammation des veines rétiniennes du pôle postérieure est habituelle, évaluée au mieux par l'angiographie à la fluorescéine. La chorioretinopathie de Birdshot est la maladie la plus fréquemment associée à un antigène *human leukocyte antigen* (HLA) de classe 1 avec près de 100 % de patients porteurs de l'allèle HLA A29. Dans les formes compliquées d'OM, l'association de ciclosporine ou de mycophénolate mofétil avec une corticothérapie per os est le traitement le plus utilisé [27, 28].

L'OCT est particulièrement utile dans le suivi des uvéites postérieures en permettant de classer schématiquement la macula des patients atteints en trois types : aspect normal, œdémateux ou atrophique. Cette analyse permet de renseigner au mieux sur la cause de la baisse visuelle et son pronostic. Il existe une corrélation entre l'épaisseur maculaire mesurée en OCT et l'acuité visuelle des patients, qui chute en cas d'OM ou d'atrophie [29]. Une baisse visuelle peut être observée en cas d'épaisseur maculaire normale, correspondant souvent alors à une séquelle d'œdème ou d'atrophie rétinienne marquée par la perte de la ligne ellipsoïde.

L'OM en cas de maladie de Birdshot peut prendre un aspect très varié, du plus diffus au plus localisé, associé ou non à des diffusions en angiographie (fig. 10-36) [30].

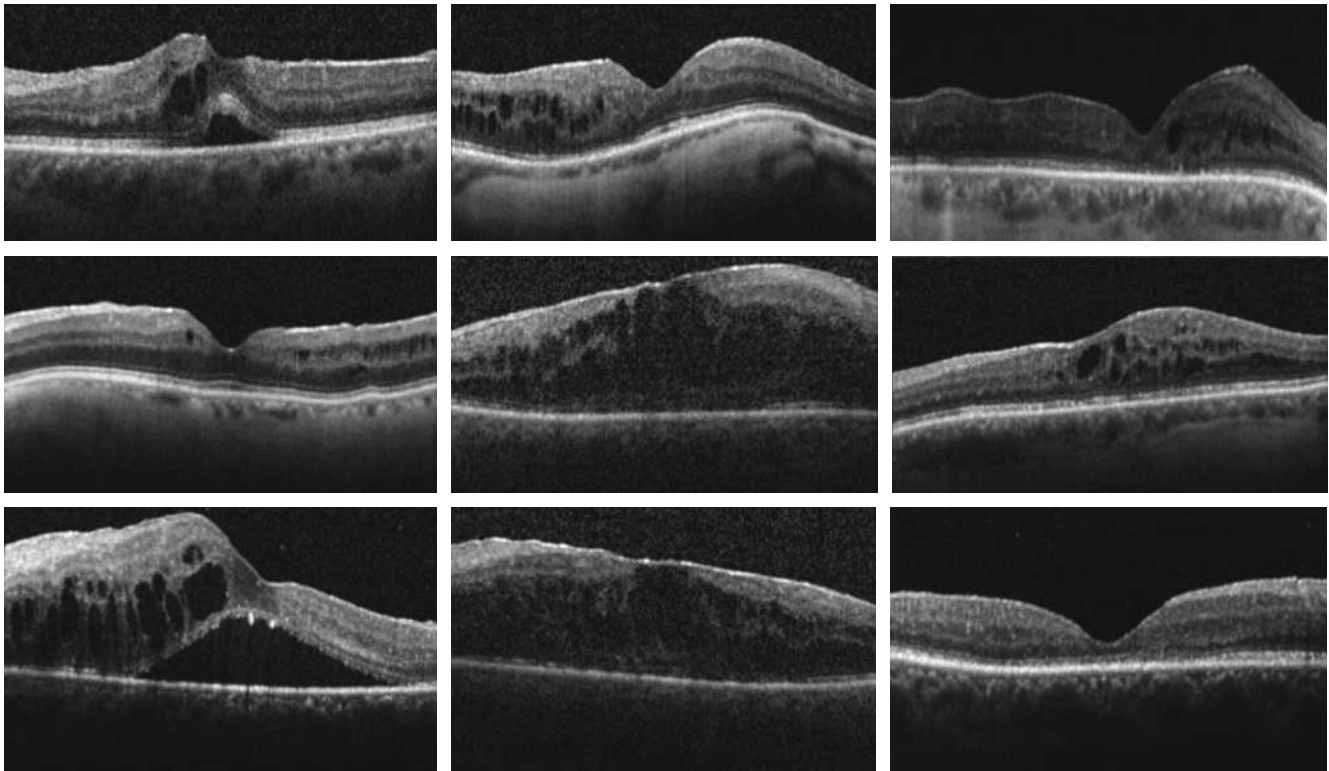


Fig. 10-36 Différents types d'œdèmes dans le cadre d'une chorioretinopathie de type Birdshot.

a. Œdème rétinien associé à un décollement de l'épithélium pigmentaire. b. Œdème rétinien diffus prédominant en nasal. c, f. Œdème rétinien prédominant en temporal associé à une membrane épitréiniennne adhérente. d. Œdème rétinien diffus minime. e, h. Œdème rétinien diffus sévère. g. Œdème rétinien prédominant en nasal associé à un volumineux DSR. i. Atrophie rétinienne avec perte de la ligne ellipsoïde.

a	b	c
d	e	f
g	h	i

■ VASCULARITES OCCLUSIVES DU PÔLE POSTÉRIEUR : MALADIE DE BEHÇET

L'uvéite postérieure de la maladie de Behçet est la manifestation inflammatoire la plus fréquente et la plus grave, menaçant le pronostic visuel, car elle réalise souvent une uvéopapillite avec un risque de vascularites rétinienne occlusives. Une hyalite d'importance variée et des plages multiples de rétinite hémorragique peuvent s'y associer. Les manifestations vaso-occlusives rétinienne récidivantes qui en découlent, conditionnent pour une très grande part le pronostic fonctionnel visuel de cette maladie, qui peut évoluer vers une atrophie de la rétine, des vaisseaux, du nerf optique et de l'épithélium pigmentaire [31, 32].

La complication la plus fréquente est l'OMC (50 % des cas). L'évolution se fait soit vers une résolution sous traitement adapté (eFig. 10-7), soit vers la chronicité et des modifications structurales, dont parfois l'apparition d'un trou maculaire lamellaire ou de pleine épaisseur. Le risque d'ischémie maculaire brutale secondaire à des occlusions artériolaires est particulièrement redouté. L'angiographie à la fluorescéine reste le seul examen capable de mettre en évidence des vascularites occlusives, tandis que l'analyse maculaire et le pronostic visuel (œdème, atrophie maculaire post-ischémie, etc.) est mieux apprécié par l'OCT.

■ Foyers infectieux maculaires : TOXOPLASMOSE OCULAIRE

La toxoplasmose oculaire est la cause la plus fréquente d'inflammation du segment postérieur d'origine infectieuse [16]. Sous la forme de kystes, le parasite *Toxoplasma gondii* peut se maintenir de manière quiescente et prolongée dans les tissus humains. L'œil constitue le principal organe cible des manifestations symp-

tomatiques de l'infection, qui peut être congénitale ou acquise. Le pronostic est sévère en cas d'atteinte maculaire. L'OCT permet d'observer in vivo des lésions de toxoplasmose oculaire, aide au diagnostic et guide le traitement en particulier anti-inflammatoire (eFig. 10-8). Les foyers actifs sont caractérisés en OCT par une lésion hyper-réfléctive avec fréquemment la mise en évidence en regard du foyer d'un décollement partiel de la hyaloïde postérieure, infiltrée de cellules inflammatoires. Les foyers cicatriciels sont, quant à eux, caractérisés par une atrophie rétinienne au site des lésions et rendent inutiles tout traitement. L'OCT est également utile pour objectiver et quantifier un DSR compliquant une toxoplasmose active et/ou une néovascularisation rendant nécessaire un traitement par corticoïdes à forte dose.

e

■ Conclusion

À travers ce chapitre et ces quelques exemples d'uvéites caractéristiques, nous avons pu montrer que l'OCT permet la détection précoce d'un OM, même minime, non détectable au fond d'œil pouvant compliquer toutes les causes d'uvéites. L'OCT permet également de déterminer le type d'OM et la localisation précise des fluides rétinienne : OM avec ou sans logettes cystoïdes, associé ou non à un DSR. L'OCT est particulièrement utile dans la recherche des anomalies associées, qui peuvent notamment gêner l'effet des traitements, qu'il s'agisse de membrane épitréiniennne, d'un syndrome de traction vitréomaculaire, de trou lamellaire ou maculaire.

L'OCT est désormais un examen indispensable pour guider le traitement des uvéites et suivre ces effets sur l'OM. Enfin, l'OCT renseigne sur le pronostic visuel des patients souffrant d'uvéite, à

travers notamment l'interruption de la ligne ellipsoïde ou l'apparition d'une dégénérescence kystique de la rétine.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lardenoye CWTA, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 1446-9.
- [2] Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, et al. Macular thickening and visual acuity. Measurement in patients with cystoid macular edema. *Ophthalmology* 1987 ; 94 : 1134-9.
- [3] Taylor SRJ, Lightman SL, Sugar EA, et al. The impact of macular edema on visual function in intermediate, posterior, and panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2012 ; 20 : 171-81.
- [4] Rothova A. Medical treatment of cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2002 ; 10 : 239-46.
- [5] Ouyang Y, Keane PA, Sadda SR, Walsh AC. Detection of cystoid macular edema with three-dimensional optical coherence tomography versus fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 5213-8.
- [6] Tran TH, de Smet MD, Bodaghi B, et al. Uveitic macular oedema : correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2008 ; 92 : 922-7.
- [7] Chan A, Duker JS. A standardized method for reporting changes in macular thickening using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005 ; 123 : 939-43.
- [8] Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis : qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 946-53.
- [9] Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis). *Am J Ophthalmol* 2009 ; 148 : 266-71.
- [10] Roessel M, Henschel A, Heinz C. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in uveitic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009 ; 247 : 1685-9.
- [11] Ossewaarde-van Norel J, Camfferman LP, Rothova A. Discrepancies between fluorescein angiography and optical coherence tomography in macular edema in uveitis. *Am J Ophthalmol* 2012 ; 154 : 233-9.
- [12] Regatieri CV, Alwassia A, Zhang JY, et al. Use of optical coherence tomography in the diagnosis and management of uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2012 ; 52 : 33-43.
- [13] Brar M, Yuson R, Kozak I, et al. Correlation between morphological features on spectral domain optical coherence tomography and angiographic leakage patterns in macular edema. *Retina* 2010 ; 30 : 383-9.
- [14] Sugar EA, Jabs DA, Altaweel MM, et al. Identifying a clinically meaningful threshold for change in uveitic macular edema evaluated by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 152 : 1044-52.e5.
- [15] Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80 : 332-6.
- [16] Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 140 : 509-16.
- [17] Loh AR, Acharya NR. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 150 : 534-42.e2.
- [18] Braakenburg AMD, de Valk HW, de Boer J, Rothova A. Human leukocyte antigen-B27 – associated uveitis : long-term follow-up and gender differences. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 472-9.
- [19] Baltmr A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Examining the choroid in ocular inflammation : a focus on enhanced depth imaging. *J Ophthalmol* 2014 ; 2014 : 459136.
- [20] Géhl Z, Kulcsár K, Kiss HJ, et al. Retinal and choroidal thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography in anterior and intermediate uveitis. *BMC Ophthalmol* 2014 ; 14 : 103.
- [21] Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography : imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013 ; 58 : 387-429.
- [22] Read RW, Yu F, Accorinti M, et al. Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 142 : 119-24.
- [23] Read RW, Rechoudouni A, Butani N, et al. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 131 : 599-606.
- [24] Keane PA, Karampelas M, Sim DA, et al. Objective Measurement of vitreous inflammation using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1706-14.
- [25] Monnet D, Brézín AP, Holland GN, et al. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. I. Baseline clinical characteristics. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 141 : 135-42.
- [26] Monnet D, Levinson RD, Holland GN, et al. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. III. Macular imaging at baseline. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 144 : 818-28.
- [27] Baarsma GS, Kijlstra A, Oosterhuis JA, et al. Association of birdshot retinochoroidopathy and HLA-A29 antigen. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 1986 ; 61(3-4) : 267-9.
- [28] Becker MD, Wertheim MS, Smith JR, Rosenbaum JT. Long-term follow-up of patients with birdshot retinochoroidopathy treated with systemic immunosuppression. *Ocul Immunol Inflamm* 2005 ; 13 : 289-93.
- [29] Monnet D, Levinson RD, Holland GN, et al. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. III. Macular imaging at baseline. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 144 : 818-28.
- [30] Brézín AP, Monnet D, Cohen JHM, Levinson RD. HLA-A29 and birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2011 ; 19 : 397-400.
- [31] Ando K, Fujino Y, Hijikata K, et al. Epidemiological features and visual prognosis of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1999 ; 43 : 312-7.
- [32] Yoshida A, Kawashima H, Motoyama Y, et al. Comparison of patients with Behçet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 810-5.

OCT « EN FACE » DANS L'ŒDÈME MACULAIRE INFLAMMATOIRE

M. MAUGET-FAÏSSE, F. DE BATS, B. WOLFF

L'essentiel

► L'OCT « en face » apporte des éléments concernant l'étendue, la présence de logettes de l'OM et l'atteinte des couches externes de la rétine ainsi que d'éventuels éléments associés à l'OM : syndrome de l'interface vitréomaculaire, défaut de perfusion de la choriocapillaire, ou éventuel néovaisseau choroïdien.

L'analyse OCT, qu'elle soit en B-scan ou en « en face », fait partie intégrante du bilan des inflammations oculaires, d'autant plus que le patient accuse une baisse de l'acuité visuelle ou une modification de la vision des contrastes ou de la vision des couleurs. Lors du bilan, outre l'analyse fonctionnelle de l'œil, une imagerie complète et multimodale est souvent nécessaire pour apprécier s'il

existe une papillite ou une vascularite associée à l'OM et aussi déceler par l'angiographie au vert d'indocyanine certains signes susceptibles d'apporter un élément diagnostique à l'inflammation (exemple des taches hypofluorescentes dans l'uvéite de Birdshot). Nous décrivons ici l'apport et les limites de l'OCT « en face » dans l'OM inflammatoire.



Apports de l'OCT « en face »

■ VISUALISATION DE L'ÉTENDUE DE L'ŒDÈME MACULAIRE

L'analyse de la rétine dans le plan frontal permet de cartographier l'œdème et de définir son étendue focale ou diffuse. De plus, il existe une classification des OM liés aux uvéites, selon la présence ou non de logettes intrarétiniennes et/ou de liquide sous-rétinien (fig. 10-37). Ces éléments peuvent être bien visualisés en

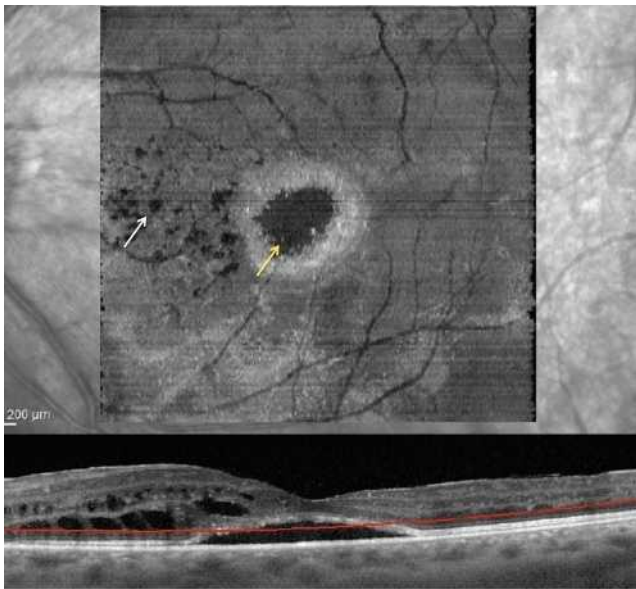


Fig. 10-37 Coupe OCT « en face » passant par la couche nucléaire externe : visualisation des logettes d'œdème intrarétinien (flèche blanche) et du liquide sous-rétinien associé (flèche jaune).

OCT « en face » en fonction de la profondeur de la coupe dans l'épaisseur des couches rétinienne. Enfin, l'évolution anatomique de cet œdème avec ou sans traitement est très bien appréciée (fig. 10-38).

■ VISUALISATION DES SIGNES ASSOCIÉS À L'ŒDÈME MACULAIRE

En cas de pathologie de l'interface vitréomaculaire, l'OCT « en face » permet de très bien visualiser les plis rétinien d'une membrane épitréiniennne pouvant expliquer la présence de métamorphopsies (fig. 10-39) [1].

Une néovascularisation choroïdienne associée ou responsable de cet OM peut également être détectée. Cette néovascularisation est visualisée comme un faisceau arborescent hyper-réfléctif, encore mieux vu en angiographie-OCT.

Un œdème papillaire associé peut être diagnostiqué sous la forme d'un élargissement aux bords flous des contours de la papille.

L'ischémie secondaire aux vascularites occlusives pourra être visualisée en OCT « en face » sous la forme d'espaces hyporéfléctifs liés à une raréfaction des capillaires. Cet aspect sera mieux détecté en angiographie-OCT.

En cas d'atteinte de la rétine externe, l'étendue de l'atrophie des photorécepteurs parfois associée à l'œdème est mieux appréciée en OCT « en face » et peut expliquer l'atteinte fonctionnelle sévère des patients (fig. 10-40) [2].

Comme dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, des tubulations rétinienne externes ont été décrites dans les pathologies inflammatoires. L'OCT « en face » permet de les différencier des logettes d'œdème intrarétinien exsudatives en montrant leurs interconnexions et leurs bordures hyper-réfléctives caractéristiques.

Enfin, une inflammation choroïdienne associée se traduira par la présence de points hyperréfléctifs sur les coupes de la choroïde [3].

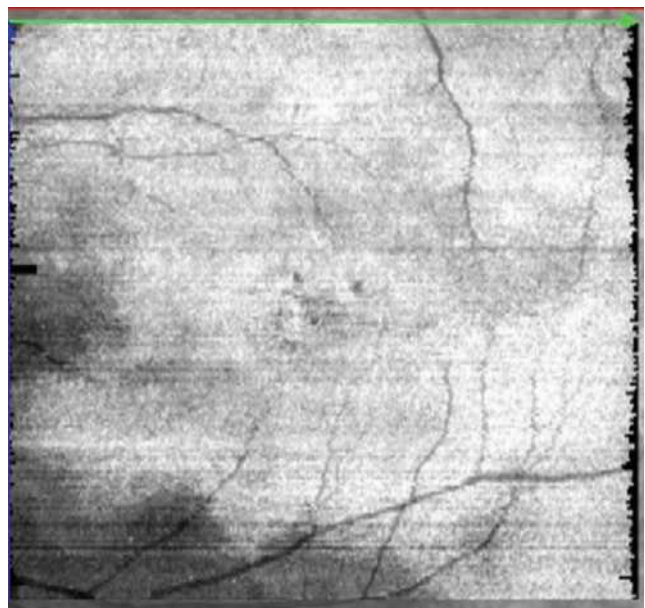
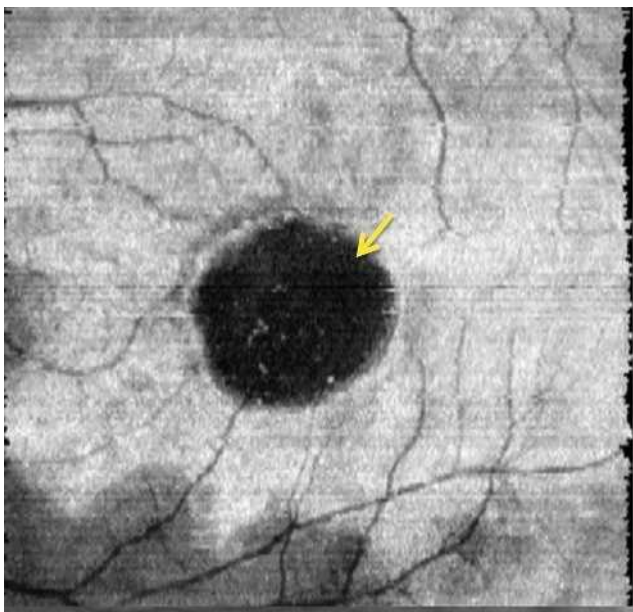


Fig. 10-38 Suivi évolutif sous traitement d'un œdème inflammatoire d'un patient atteint d'une maladie de Birdshot en OCT « en face » passant par la coupe de l'ellipsoïde.

a. Présence de liquide sous-rétinien (flèche jaune). b. Disparition complète du liquide sous-rétinien après 1 an de traitement.

a | b

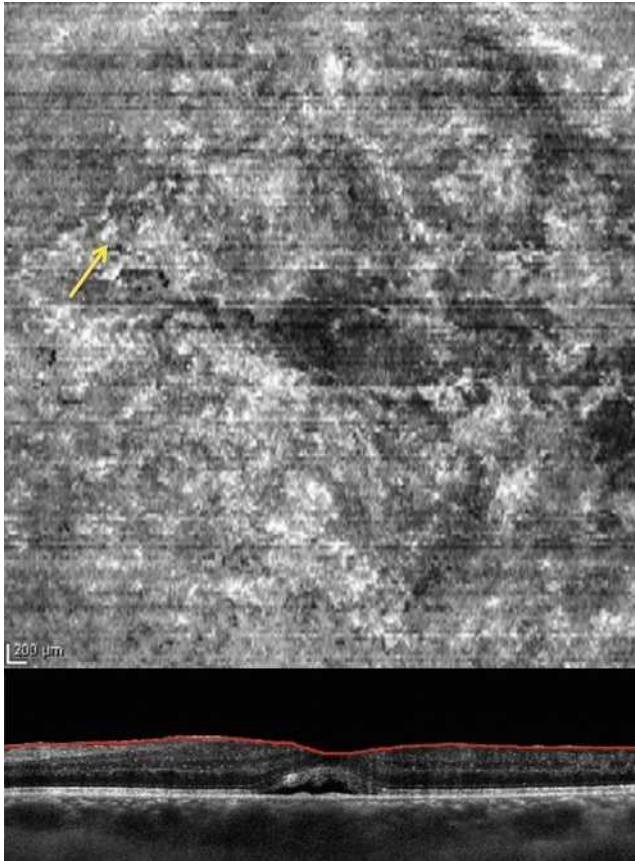


Fig. 10-39 OCT « en face » passant par la coupe de la membrane limitante interne montrant les plis rétinien superficiels hyper-réfléctifs liés à la membrane épirétinienne (flèche jaune).

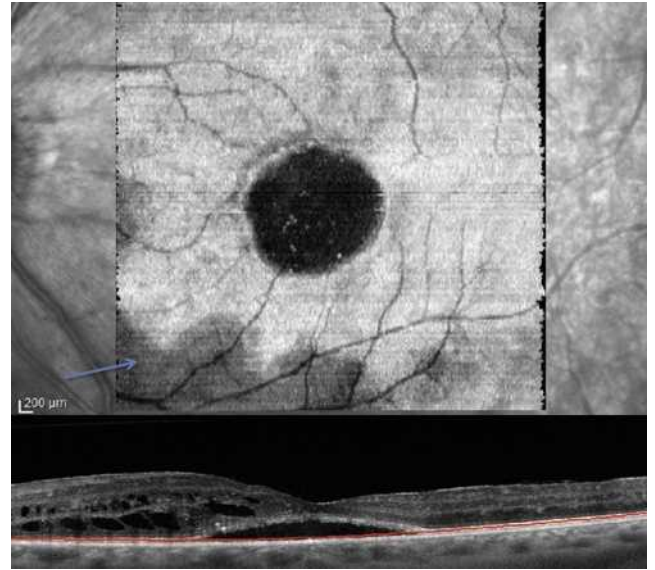


Fig. 10-40 OCT « en face » passant par la coupe de la couche ellipsoïde montrant les limites nettes de l'interruption des photorécepteurs (flèche bleue).

■ Limites

Dans les uvéites, le trouble des milieux reste souvent un frein à l'obtention d'images de bonne qualité.

Contrairement à l'analyse en OCT B-scan, l'OCT « en face » ne permet ni d'apprécier ni de quantifier l'épaississement rétinien.

De plus, comme en B-scan, l'image d'un OM obtenue n'est jamais pathognomonique d'une étiologie. C'est plutôt l'analyse des signes associés décrits ci-dessus qui permet d'apporter des orientations diagnostiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rispoli M, Le Rouic JF, Lesnani G, et al. Retinal surface en face optical coherence tomography : a new imaging approach in epiretinal membrane surgery. *Retina* 2012 ; 32 : 2070-6.
- [2] Wanek J, Zelkha R, Lim JJ, Shahidi M. Feasibility of a method for en face imaging of photoreceptor cell integrity. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 152 : 807-14.
- [3] A Sohrab M, A Fawzi A. Review of en-face choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2013 ; 2 : 69-73.



5 – ŒDÈMES MACULAIRES INFLAMMATOIRES : LES TRAITEMENTS ET LEURS EFFETS SECONDAIRES

A.-P. BRÉZIN

L'essentiel

- Les uvéites sont des affections hétérogènes ; leur traitement dépend de leur étiologie et de leur présentation. Si l'uvéite s'inscrit dans le contexte d'une maladie systémique, la décision thérapeutique peut être guidée en premier lieu par les manifestations extra-oculaires. Si l'uvéite est une manifestation isolée, la décision thérapeutique est conditionnée par la présentation de l'inflammation oculaire.
- Le traitement de l'uvéite dépend de l'étiologie de l'uvéite, de la sévérité de l'OM, de son mode évolutif, des réponses observées lors de tentatives thérapeutiques précédentes éventuelles, du terrain, de l'évaluation du rapport bénéfice/risque.
- Les traitements systémiques comprennent la corticothérapie, les immunosuppresseurs, les interférons, les biothérapies et anticorps monoclonaux, et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les traitements locaux comprennent les traitements topiques par corticoïdes ou anti-inflammatoires non stéroïdiens, les injections péri-oculaires et intravitréennes de corticoïdes.
- Dans les cas d'OM compliquant par contiguïté une uvéite antérieure, la base du traitement est le contrôle de l'inflammation du segment antérieur, habituellement obtenu par une corticothérapie topique d'intensité adaptée.
- En cas d'OM associé à une uvéite intermédiaire, le premier choix thérapeutique est fréquemment celui d'une injection sous-conjonctivale ou sous-ténonienne de corticoïdes.
- En cas d'OM associé à une uvéite postérieure, le traitement dépend de la cause de l'uvéite, en privilégiant la voie locale en l'absence de manifestations extra-oculaires associées.

Les uvéites représentent environ 10 % des causes de cécité légale dans les pays de l'hémisphère Nord et l'OM en est la cause la plus fréquente [1]. En effet, 40 % des causes de baisse d'acuité visuelle irréversible au cours des uvéites seraient liées à un OM [2]. Traiter l'OM est donc un objectif essentiel pour préserver la fonction visuelle dans le contexte d'une inflammation intra-oculaire.

Les uvéites sont des affections hétérogènes d'étiologies et de présentations diverses. À cette hétérogénéité des contextes inflammatoires répond une diversité des approches thérapeutiques. Lorsque l'uvéite s'inscrit dans le contexte d'une maladie systémique, les décisions thérapeutiques sont parfois dictées en premier lieu par les manifestations extra-oculaires. À l'inverse, lorsque l'uvéite est une manifestation isolée, les décisions thérapeutiques sont exclusivement conditionnées par la présentation de l'inflammation oculaire. Lorsqu'une inflammation est liée à une étiologie infectieuse, le traitement anti-infectieux doit être la première phase thérapeutique, avant une deuxième phase ciblée sur l'inflammation et sur l'OM. Par ailleurs, les décisions thérapeutiques sont aussi fondées sur la sévérité de l'OM, sur sa localisation uni- ou bilatérale, sur son ancienneté et le cas échéant sur sa réponse à de précédentes tentatives thérapeutiques.

La physiopathologie des OM secondaires à une uvéite comporte une inflammation associée à une rupture de la BHR, avec participation des prostaglandines et cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1). L'action des corticoïdes sur l'OM comporte un effet diminuant la concentration de médiateurs de l'inflammation (IL-5, IL-6

et IL-8, prostaglandines, IFN- γ et/ou TNF) et la production de VEGF, donc la perméabilité vasculaire. Une action sur les canaux calciques favorisant la diffusion des fluides pour diminuer l'œdème serait également en cause. Enfin, les corticoïdes améliorent l'intégrité de la barrière hémato-oculaire.

Aucun traitement efficace n'est dénué d'effet secondaire, quel que soit le choix thérapeutique, que celui-ci soit local ou par voie générale. De nombreuses options de traitement sont désormais disponibles. Les voies locales peuvent être topiques, péri-oculaires ou intra-oculaires. En ce qui concerne les thérapeutiques systémiques, outre les corticoïdes, divers traitements d'épargne cortisonnée, des immunosuppresseurs aux biothérapies, sont utilisés pour le traitement des OM uvéitiques. Outre les manifestations oculaires et le diagnostic étiologique, l'âge du patient, son état général, un éventuel désir de procréation, ainsi que, le cas échéant, l'observation de précédentes complications constituent autant de paramètres pris en compte dans les décisions thérapeutiques.

Les uvéites sont globalement des maladies rares. Cette rareté et l'hétérogénéité de leur présentation sont sans doute la cause du peu de données fondées sur des preuves permettant de guider les décisions thérapeutiques. Ainsi, le traitement de l'OM uvéitique n'est pas le premier critère d'étude habituel des essais randomisés contrôlés prospectifs s'intéressant à l'inflammation intra-oculaire. Un grand nombre de décisions thérapeutiques sont donc fondées sur l'expérience et restent teintées d'un certain empirisme. Dans ce contexte, les adaptations thérapeutiques sont fréquentes, un traitement pouvant se substituer ou s'ajouter à un autre, selon l'évolution de l'OM uvéitique.

Les méthodes thérapeutiques disponibles et leurs effets secondaires

■ TRAITEMENTS PAR VOIE GÉNÉRALE

CORTICOTHÉRAPIE PAR VOIE GÉNÉRALE

La corticothérapie par voie générale est le socle de base des traitements anti-inflammatoires. Cependant, ses effets secondaires (encadré 10-1) rendent son utilisation prolongée par voie générale délicate, particulièrement lorsque les doses sont supérieures à 5 à 10 mg/jour. La prescription d'une corticothérapie par voie générale doit donc toujours faire l'objet d'une analyse raisonnée de son rapport bénéfique/risque. Dans les cas d'inflammation les plus sévères, la corticothérapie peut être débutée sous forme de bolus par voie intraveineuse (IV) de méthylprednisolone, habituellement pendant 3 jours consécutifs à une posologie de 500 mg/jour. Dans les autres cas, la corticothérapie est prescrite per os, avec une posologie de prednisone habituellement débutée entre 0,5 et 1 mg/kg/jour, selon la gravité de l'inflammation. Au cours des formes chroniques d'inflammation, la décroissance recommandée des posologies est de -10 % par paliers de 1 à 2 semaines. Dans certaines affections, telle que la maladie de Behçet, une dose résiduelle à 5 mg/jour reste régulièrement prescrite au long cours.

Encadré 10-1

Effets secondaires d'une corticothérapie par voie générale

- Risque d'insuffisance surrénale à l'arrêt des corticoïdes
- Ostéoporose
- Ostéonécroses aseptiques
- Retard de croissance (enfants)
- Diabète
- Effet excitateur responsable parfois de troubles du comportement et/ou du sommeil, effet orexigène
- Obésité facio-tronculaire et prise de poids
- Aspect lunaire du visage, bosse de bison dans le bas de la nuque, comblement des creux sus-claviculaires
- Hypertrophie du tissu adipeux
- Hyperpilosité (hirsutisme)
- Fonte musculaire – amyotrophie
- Rétention hydrosodée, hypertension artérielle
- Hypokaliémie avec crampes, voire troubles du rythme cardiaque
- Dyslipidémie, majoration des lésions d'athérosclérose
- Atrophie et sécheresse cutanée, plaies superficielles itératives, retard à la cicatrisation
- Tachycardie
- Possible polyglobulie, augmentation des polynucléaires neutrophiles circulants par démargination, diminution précoce du taux de monocytes, d'éosinophiles et/ou de lymphocytes
- Augmentation du risque d'infections

ÉPARGNE CORTISONÉE ET IMMUNOSUPPRESSEURS « CLASSIQUES »

En raison des effets secondaires de la corticothérapie au long cours et/ou pour utiliser un mécanisme complémentaire d'action anti-inflammatoire conjuguée, les immunosuppresseurs font partie de l'arsenal des méthodes thérapeutiques disponibles pour le traitement des pathologies inflammatoires intra-oculaires, dont les OM uvéitiques. Parmi ces immunosuppresseurs, les plus utilisés sont désormais l'azathioprine, le méthotrexate et le mycophénolate (tableau 10-7). Chacun de ces immunosuppresseurs est susceptible d'entraîner des complications immédiates ou à long terme. Parmi celles-ci, une augmentation du risque des néoplasies secondaires fait partie de la liste des effets indésirables et doit donc être au premier plan de l'analyse bénéfique/risque. La ciclosporine et le tacrolimus appartiennent à une classe différente des immunosuppresseurs classiques cytotoxiques. Le principal effet secondaire de la ciclosporine est sa toxicité rénale et son action hypertensive.

INTERFÉRONS

Les interférons sont des cytokines ayant des actions multiples, tant pour les défenses antivirales que pour la communication entre cellules du système immunitaire. L'IFN- α a été utilisé pour le traitement des uvéites et particulièrement l'OM uvéitique. Leurs effets secondaires principaux comprennent une asthénie secondaire, des phénomènes dépressifs et des syndromes pseudo-grippaux. Une étude chez six patients ayant présenté des OM uvéitiques, dont deux au cours d'une chorioretinopathie de Birdshot et quatre au cours d'uvéites d'origine idiopathique, réfractaires au traitement anti-inflammatoire et/ou immunosuppresseur et traités par IFN- α , notait une diminution moyenne de l'épaisseur maculaire centrale de $189,7 \pm 67 \mu\text{m}$ [3]. Dans une autre étude chez 24 patients présentant un OM uvéitique chronique, le traitement par IFN- α permettait une résolution complète de l'œdème dans 62,5 % des cas et une résolution partielle dans 25 % des cas, tandis qu'une inefficacité était observée chez 12,5 % des patients [4].

BIOTHÉRAPIES ET ANTICORPS MONOCLONAUX

Ces traitements viennent bloquer, de manière ciblée, un composant de la réponse immunitaire. Leur dénomination est en partie déterminée selon une nomenclature prenant en compte leur cible et le degré d'« humanisation » de l'anticorps (tableau 10-8). Les plus utilisés sont de loin les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF- α , mais d'autres cibles, dont plusieurs interleukines ou leurs récepteurs, émergent parmi l'arsenal des molécules utilisées dans le domaine des uvéites (tableau 10-9). Les principaux effets secondaires des biothérapies sont infectieux. Un dépistage préthérapeutique de la tuberculose est indispensable, avec prescription d'un traitement antituberculeux en cas de doute quant à une infection même ancienne. D'autres risques comprennent des atteintes neurologiques démyélinisantes et des néoplasies secondaires (encadré 10-2).

INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

L'effet de l'acétazolamide per os sur l'OM uvéitique n'a pas été démontré. Une première étude randomisée, en double insu, croisée, a comporté 37 patients présentant un OM uvéitique traités par 500 mg d'acétazolamide toutes les 12 heures pendant 4 semaines, puis par placebo [5]. Une autre étude a comporté 30 patients présentant un OM uvéitique compliquant par contiguïté une uvéite antérieure chronique et traités

Tableau 10-7 — Principales caractéristiques, modalités d'administration et précautions d'emploi des immunosuppresseurs.

Cyclophosphamide	Méthotrexate	Azathioprine	Mycophénolate mofétil/ sodique	Ciclosporine	Tacrolimus/sirolimus	Chlorambucil
<p>Mode d'action</p> <ul style="list-style-type: none"> Alkylant Création de liaison covalente au niveau de l'ADN Blocage des mitoses cellulaires 	<ul style="list-style-type: none"> Antimétabolite Analogue structural de l'acide folique, inhibiteur compétitif de la dihydrofolate-réductase, bloquant ainsi la synthèse de la thymidine et de l'ADN inhibiteur de la thymidylate synthétase 	<ul style="list-style-type: none"> Antimétabolite Inhibition de la synthèse des purines (guanine et adénine) Blocage de la réplication de l'ADN et de l'ARN, et donc des divisions cellulaires lymphocytaires B surtout et T inhibition de la voie de signalisation du CD28 	<ul style="list-style-type: none"> Antimétabolite Inhibe l'inosine monophosphate déhydrogénase Inhibe la prolifération lymphocytaire B et T 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition de la calcineurine, protéine phosphatase activatrice de la transcription du gène de l'IL-2, après association avec la cyclophiline Agit principalement sur les lymphocytes T, notamment T CD4+, dont elle réduit l'activation 	<ul style="list-style-type: none"> Tacrolimus : inhibiteur de la calcineurine comme la ciclosporine (après association à l'immunophiline FKBP-12) Sirolimus : inhibition de mTOR, facteur d'activation lymphocytaire T et B (après association à l'immunophiline FKBP-12), sans action sur la synthèse d'IL-2 	<ul style="list-style-type: none"> Alkylant, dérivé des moutardes azotés Agit principalement sur les lymphocytes B
<p>Dose usuelle et voie d'administration</p> <ul style="list-style-type: none"> Voie parentérale : bolus à la dose de 0,5 à 0,7 g/m² à J1, J14, J28 puis toutes les 3 à 4 semaines (en moyenne 6 à 9 bolus nécessaires) Voie orale (en seconde ligne seulement) : 2 mg/kg/j en 1 prise quotidienne 	<ul style="list-style-type: none"> Voie orale, SC ou IM (également IV à fortes doses ou intrathécale en hématologie – expérience très limitée en intra-oculaire) 0,2 à 0,3 mg/kg/semaine en une prise (dose variant de 5 à 25 mg/semaine en moyenne ; jusqu'à 40 mg/semaine dans certaines indications comme la polymyosite) 	<ul style="list-style-type: none"> Voie orale 2 mg/kg/j en 1 ou 2 prise(s) quotidienne(s) Possibilité pour certains auteurs d'augmenter à 3 mg/kg/j, en cas de réponse thérapeutique insuffisante 	<ul style="list-style-type: none"> Voie orale Mycophénolate mofétil : 2 à 3 g/j en 2 à 3 prises Mycophénolate sodique : 720 mg 2 fois/j (soit 1440 mg/j) 	<ul style="list-style-type: none"> Voie orale 5 mg/kg/j, répartie en 2 prises Concentrations sanguines résiduelles à surveiller (fourchette thérapeutique entre 200 et 400 µg/L) 	<ul style="list-style-type: none"> Voie orale Tacrolimus est administré jusqu'à 0,1 mg/kg/j, voire jusqu'à 0,3 mg/kg/j concentrations sanguines résiduelles entre 5 et 20 ng/mL Sirolimus : dose de charge de 6 mg, puis 2 à 4 mg/j, progressivement augmentée jusqu'à 6 à 12 mg/j Concentrations sanguines résiduelles entre 4 et 12 ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> Voie orale 0,1 à 0,2 mg/kg/j, soit 7 à 14 mg/j, en 1 seule prise le matin à jeun
<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> Insuffisance médullaire Uropathie préexistante Grossesse et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> Grossesse et absence de contraception efficace (mutagène et tératogène) Maladie hépatique évolutive Maladie pulmonaire (insuffisance respiratoire chronique) Insuffisance rénale sévère Infection par le VIH Anomalie hématologique préexistante 	<ul style="list-style-type: none"> Allaitement (mais autorisé durant la grossesse) Hypersensibilité connue Prise concomitante d'allopurinol 	<ul style="list-style-type: none"> Grossesse et allaitement Hypersensibilité connue 	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité connue Infections non ou mal contrôlées Insuffisance rénale évoluée Hypertension artérielle sévère et mal équilibrée Antécédents d'affections malignes et/ou une affection maligne évolutive 	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité connue Allergie aux macrolides pour le tacrolimus Sirolimus : grossesse et allaitement (le tacrolimus peut être poursuivi en cas de grossesse) 	<ul style="list-style-type: none"> Femme enceinte ou allaitante Allergie connue au chlorambucil ou à ses excipients
<p>Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> Digestifs : nausées, vomissement Urologiques : cystite hémorragique et cancer de vessie Hématologiques : neutropénie, anémie, thrombopénie, et à long terme myélodysplasie, lymphome et leucémie Infections : pneumocystose, herpès, zona, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> Digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, stomatite Hématologiques : macrocytose, leucopenie, thrombopénie, exceptionnelles aplasie médullaire cytotytique Hépatite cytotytique 	<ul style="list-style-type: none"> Intolérance digestive : nausées, vomissements, diarrhée Infections Anomalies de la NFS : macrocytose, mais aussi anémie, leucopénie, thrombopénie Hépatite cytotytique ou mixte, pancréatite 	<ul style="list-style-type: none"> Intolérance digestive : nausées, vomissements, diarrhée Asthénie, arthralgies Allergie, hypersensibilité (fièvre, pneumopathie interstitielle) Risque infectieux 	<ul style="list-style-type: none"> Néphrotoxicité Hyperkaliémie, hypomagnésémie Hypertension artérielle Hypertrophie gingivale Hirsutisme Acroparesthésies, tremblements des extrémités Troubles digestifs Hépatite cholestatique Hyperuricémie Risque infectieux 	<ul style="list-style-type: none"> Céphalées, tremblements, paresthésies des extrémités Thrombopénie, anémie Hypophosphatémie Dyslipidémie, hyperglycémie, diabète Douleurs abdominales, perturbations du bilan hépatique, diarrhée Œdèmes périphériques profonds, embolie pulmonaire Arthralgies 	<ul style="list-style-type: none"> Risque très important de cancers ou hémopathies secondaires Mylélosuppression, anémie, thrombopénie Infections, en particulier virales Sterilité, aménorrhée secondaire Eruptions cutanées

Tableau 10-7 – Suite.

Cyclophosphamide	Méthotrexate	Azathioprine	Mycophénolate mofétil/ sodique	Ciclosporine	Tacrolimus/sirolimus	Chlorambucil
Effets indésirables (suite)						
<ul style="list-style-type: none"> – Gonadiques : risque de stérilité dans les 2 sexes, en particulier si âge > 35 ans et si dose cumulée > 12 g 	<ul style="list-style-type: none"> – Infectieux : infection virale (zona, CMV etc.) et opportuniste (pneumocystose) – Dyspnée fébrile avec pneumopathie interstitielle (classique mais rare) – Alopecie, urticaire, hyperpigmentation – Céphalées, asthénie, troubles de l'humeur ou de la concentration – Aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance 	<ul style="list-style-type: none"> – Réactions d'hypersensibilité : hyperthermie, hypotension, vascularite cutanée, arthralgies, pneumopathie interstitielle – Divers : alopecie, asthénie, arthralgies, myalgies – A long terme, majoration du risque carcinologique (carcinome épidermoïde, myélodysplasie, lymphome) 	<ul style="list-style-type: none"> – Possibilité de débiter à une dose moindre pendant les 15 premiers jours pour limiter le risque de diarrhées – En cas d'intolérance digestive du mycophénolate mofétil, possibilité d'essayer le mycophénolate sodique, parfois mieux toléré 	<ul style="list-style-type: none"> – Risque de cancer cutané ou d'hétopathie (prescription prolongée) 	<ul style="list-style-type: none"> – Acné – Toxicité rénale et hypertension artérielle (tacrolimus surtout) – Tacrolimus : hyperkaliémie, coronaropathie ischémique, troubles du rythme, coagulopathies, vision trouble, acouphènes, dyspnée, épanchement pleural, hémorragies digestives – Sirolimus : hypokaliémie, purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome hémolytique et urémique – Infections (urinaires avec le sirolimus) – Cancers cutanés ou syndrome lymphoprolifératif si traitement prolongé 	<ul style="list-style-type: none"> – Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) – Myélofibrose – Hyperuricémie – Fibrose pulmonaire (emploi prolongé)
Autres précautions d'emploi spécifiques						
<ul style="list-style-type: none"> – Bonne hydratation – Adjonction systématique de mesna (uroprotection) – Anti-émétique en prévention – Éviter des doses cumulées > 30 g 	<ul style="list-style-type: none"> – Association systématique à une supplémentation en acide folique ou folinique (même dose en mg que la dose méthotrexate, 1 fois/semaine, à prendre 48 h après le méthotrexate) – En cas d'intolérance majeure ou d'inefficacité par voie orale, possibilité de tenter la voie musculaire ou SC – Élimination principalement rénale : à utiliser avec prudence chez l'insuffisant rénal (risque majoré de toxicité) – Ne pas associer au cotrimoxazole (prévention de la pneumocystose par aérosols de pentamidine si lymphocytes T CD4+ < 250/mm³) ou à d'autres médicaments à risque hématoxique 	<ul style="list-style-type: none"> – Pas d'association à l'allopurinol, ni à l'olsalazine, la méasalazine ou la sulfasalazine – Un déficit (polymorphisme génétique) en thiopurine méthyltransférase augmente le risque d'accumulation et de toxicité 	<ul style="list-style-type: none"> – Dosage sanguin après modification de dose effectué au bout de 3 à 5 jours – Dosages sanguins après obtention d'un équilibre 1 fois/mois pendant 1 an, puis tous les 3 mois – Interactions médicamenteuses nombreuses (contre-indiquant la prise de millepertuis, stiripentol, bosentan ou rosuvastatine ; vigilance en cas de prise d'autres médicaments néphrotoxiques ou hyperkaliémiques ; éviter le jus de pamplemousse, inhibiteur enzymatique du CYP3A4 – risque d'accumulation toxique de la ciclosporine) – Peut être maintenue durant la grossesse, si nécessité absolue (non conseillée chez la femme allaitante) 	<ul style="list-style-type: none"> – Absorption variable et modifiée par l'alimentation – Interactions médicamenteuses nombreuses – Dosages sanguins nécessaires pour adapter la dose et surveillance après 4 à 5 jours suivant le début du traitement ou ajustement de la dose 	<ul style="list-style-type: none"> – Surveillance biologique (NFS, ionogramme, créatinine) – hebdomadaire indispensable en début de traitement 	

ADN : acide désoxyribonucléique ; ARN : acide ribonucléique ; CMV : cytomegalovirus ; IM : intramusculaire ; IN : intraveineux ; NFS : numération formule sanguine ; SC : sous-cutané ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

D'après Jouenne R, Pagnoux C. Uvéites. In : Brézin A. Dir. Rapport de la SFO 2010. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010.

Encadré 10-2

Contre-indications et précautions
d'emploi des anti-TNF- α

Contre-indications

- Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès et infections opportunistes
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification New York Heart Association [NYHA])
- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab, aux autres protéines murines ou à l'un des excipients

Précautions d'emploi

- Antécédent d'infections, y compris la tuberculose
- Insuffisance cardiaque (classe I/II de la NYHA)
- Antécédent personnel ou familial d'atteintes neurologiques démyélinisantes
- Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs
- Infection par le virus de l'hépatite B
- Processus auto-immuns de type lupus érythémateux systémique
- Vaccinations avec des vaccins vivants

D'après Seror R, Pagnoux C. Uvéites. In : Brézin A. Dir. Rapport de la SFO 2010. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010.

par acétazolamide [6]. Enfin, l'effet de l'acétazolamide a également été testé dans le contexte spécifique de l'OM uvéitique compliquant la maladie de Behçet [7]. La méthodologie de ces études est ancienne, avec une analyse de l'OM fondée sur les résultats d'angiographie fluorescéinique. La méta-analyse de ces essais selon la méthodologie Cochrane permet de conclure à une absence d'efficacité de l'acétazolamide administré per os pour le traitement de l'OM uvéitique [8].

■ TRAITEMENTS LOCAUX

TRAITEMENTS TOPIQUES

De manière générale, la diffusion insuffisante des traitements topiques jusqu'au pôle postérieur limite leur potentiel d'activité pour le traitement des OM uvéitiques. Cependant, certaines équipes proposent néanmoins l'utilisation des collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes, en tant que traitement adjuvant ou pour un bref test thérapeutique avant l'utilisation d'un traitement par d'autres voies. Les traitements topiques anti-inflammatoires non stéroïdiens ont l'avantage d'avoir peu d'effets secondaires. L'indométhacine en collyre à 0,5 % a fait l'objet d'une étude randomisée en double insu contre placebo pour évaluer son efficacité sur l'OM uvéitique dans une série de 46 yeux traités par quatre instillations par jour pendant 6 mois [9]. Dans cette étude, un effet statistiquement significatif du traitement par indométhacine a été observé sur l'épaisseur fovéolaire centrale et sur l'acuité visuelle.

Les collyres corticoïdes topiques se compliquent, chez les sujets répondeurs, d'hypertonies oculaires. Ces hypertonies cortico-induites sont particulièrement fréquentes chez les enfants, ce qui est susceptible de limiter leur utilisation en cas d'OM compliquant par contiguïté une uvéite antérieure chronique dans un contexte d'arthrite idiopathique juvénile. De manière similaire, l'utilisation chronique d'une corticothérapie topique entraîne l'apparition d'opacités cristalliniennes.

TRAITEMENTS PÉRI-OCULAIRES

Les différentes voies d'injection péri-oculaires comprennent les injections latérobulbaires, sous-conjonctivales ainsi que sous-ténoniennes. Dans le contexte d'OM uvéitique, les produits utilisés en injection péri-oculaire sont les corticoïdes. Le choix est habituellement celui de corticoïdes à action immédiate (dexaméthasone) pour la voie latérobulbaire et à action prolongée (triamcinolone) pour la voie d'injection sous-ténonienne, tandis que l'un ou l'autre type de corticoïde peut être utilisé par voie sous-conjonctivale. La voie d'injection sous-ténonienne nécessite l'utilisation d'une canule spécifique et l'injection est effectuée après réalisation d'une bouctonnière conjonctivale à distance du limbe. Bien que très utilisée

Tableau 10-8 – Nomenclature des anticorps monoclonaux.

Préfixe	Maladie ou cible thérapeutique		Origine	Suffixe
Libre	ba(c)-	Bactérien	a	Rat
	ci(r)-	Cœur/circulation		
	le(s)-	Lésions inflammatoires	axo	Hybride rat – souris
	li(m)-	immunomodulateur		
	os-	Os	e	Hamster
	vi(r)-	Viral		
	Tumeurs		i	Chimpanzé
	co(l)-	Intestin		
	go(t)-	Testicules	o	Souris
	go(v)-	Ovaires		
	ma(r)-	Sein	u	Humain
	me(l)-	Mélanome		
	pr(o)-	Prostate	xi	Chimérique
tu(m)-	Divers			
	Pour des problèmes de prononciation, la dernière lettre peut être enlevée	zu	Humanisé	

D'après Seror R, Pagnoux C. Uvéites. In : Brézin A. Dir. Rapport de la SFO 2010. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010.

Tableau 10-9 – Biothérapies ayant fait l'objet d'essais pour le traitement des uvéïtes*.

Nomenclature	Cible et type d'anticorps	Dénomination
Adalimumab	Anti-TNF-α humanisé	Humira®
Anakinra	Anti-récepteur de l'IL-1 humanisé	Kineret®
Basiliximab	Anti-chaîne α (CD25) du récepteur à l'IL-2 des cellules T Chimérique murin – humain	Simulect®
Étanercept	Anti-TNF- α Récepteur soluble	Enbrel®
Gevokizumab	Anti-IL-1 β humanisé	XOMA 052
Infliximab	Anti-TNF-α Chimérique murin – humain	Remicade®, Remsima®, Inflectra®
Rituximab	Anti-CD20 (lymphocytes B) Chimérique murin – humain	Mabthera®, Rituxan®
Secukinumab	Anti-IL-17 humanisé	AIN457 – Cosentyx®
Tocilizumab	Anti-récepteur de l'IL-6 humanisé	Actemra®
Ustekinumab	Anti-IL-12 et IL-23 humanisé	Stelara®

* En gras, biothérapies d'utilisation courante dans ce contexte.

pour des injections sous-conjonctivales ou sous-ténoniennes, la triamcinolone n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. L'avantage principal de l'injection sous-conjonctivale sous-ténonienne est son absence de risque de complications associées aux injections intra-oculaires. Des dépôts de cristaux, parfois inesthétiques, peuvent être visibles dans le secteur de l'injection. Un ptosis peut également compliquer une injection sous-ténonienne. La voie dite latérobulbaire est aujourd'hui moins utilisée.

Le mode d'injection par voie sous-conjonctivale ou sous-ténonienne des corticoïdes n'évite pas les deux principales complications associées aux injections intravitréennes que sont l'accélération de l'apparition d'opacités cristalliniennes et le risque d'hypertonie oculaire. Chez les sujets répondeurs aux corticoïdes, le risque d'hypertonie cortico-induite est présent quel que soit le mode d'administration, topique, par voie péri- ou intra-oculaire, mais ce risque semble néanmoins un peu moindre en cas d'injection sous-ténonienne. La survenue d'une hypertension oculaire après injection sous-ténonienne de corticoïdes est retrouvée dans 30 % des cas par Helm et Holland (43 injections pour 20 yeux) et dans 17,2 % cas par Levin et al. (64 injections pour 64 yeux) [10, 11]. Dans la série de Bui Quoc et al., l'hypertonie complique l'injection sous-ténonienne dans 21,3 % des cas, 15 jours après l'injection (étude sur 83 injections chez 61 patients) [12].

TRAITEMENTS INTRA-OCULAIRES

Les corticoïdes restent de loin la principale famille de molécules utilisées par voie d'injection intravitréennes pour le traitement des OM uvéïtiques (tableau 10-10).

Triamcinolone

Si la triamcinolone reste utilisée dans de nombreux pays, celle-ci n'a pas d'AMM en France pour cette voie d'administration, tandis que d'autres formes de corticoïdes à effet prolongé ont été spécialement conçues pour une utilisation par voie intravitréenne. Sous la marque Kenalog® comprenant 4 mg d'acétonide de triamcinolone, celle-ci est largement utilisée dans de nombreux pays. La durée de son effet, ne dépassant pas au maximum 2 à 3 mois, est réputée plus brève que celle des implants libérant de manière prolongée un corticoïde dans le vitré.

Tableau 10-10 – Formulations de corticoïdes à effet prolongé utilisés par voie intravitréenne pour le traitement des uvéïtes.

Molécule	Dénomination	Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France
Dexaméthasone	Ozurdex®	Oui
Fluocinolone	Retisert® Iluvien®	Non Non (AMM limitée à l'œdème maculaire diabétique)
Triamcinolone	Kenacort® Kenalog®	Non

Implant de dexaméthasone

L'Ozurdex® est un implant à biodégradation spontanée, destiné à une administration par injection intravitréenne et contenant 700 μ g de dexaméthasone (fig. 10-41). L'implant est composé d'un mélange de polymères d'acide polylactique et polyglycolique dont l'érosion spontanée libère progressivement la dexaméthasone. Au cours d'études expérimentales après injection d'Ozurdex® chez des primates, la concentration maximale moyenne de dexaméthasone dans le liquide sous-rétinien atteignait 1110 ng/g, soit près de 100 fois la concentration susceptible d'être obtenue chez l'homme après administration per os, et plus de 10 fois celle obtenue après injection péribulbaire. L'étude prospective randomisée HURON avait pour objectif principal l'analyse de l'effet de l'Ozurdex® sur le haze vitréen et a inclus 229 patients présentant une uvéïte intermédiaire ou postérieure d'origine non infectieuse. L'effet de l'Ozurdex® sur l'OM constituait un objectif secondaire de l'étude, qui a également été démontré. Huit semaines après injection d'Ozurdex®, l'épaisseur maculaire centrale était significativement réduite par rapport à l'état initial avec une diminution moyenne de $-91,0 \mu$ m. Toutefois, la réduction de l'épaisseur maculaire centrale devenait non significative à la 26^e semaine après l'injection. L'effet le plus important sur la pression intra-oculaire était noté entre 3 et 12 semaines après l'injection. Pour les patients ayant reçu un implant de 700 μ g de dexaméthasone, jusqu'à 4 % présentaient une pression intra-oculaire (PIO) supérieure à 35 mmHg et 8 % une PIO supérieure à 25 mmHg. Une cataracte était rapportée au cours de l'étude chez 12 % des patients.

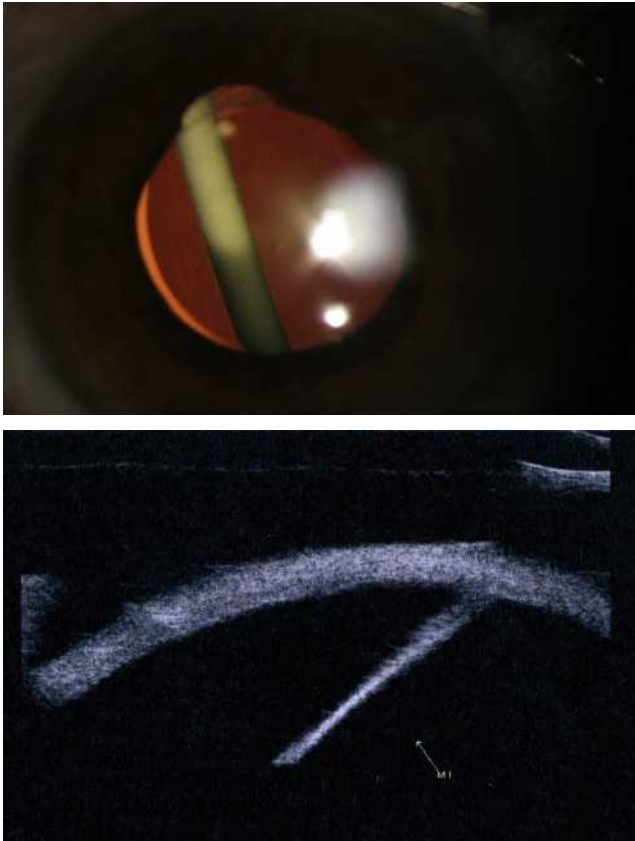


Fig. 10-41 Implant Ozurdex® visible en rétro-illumination chez un patient pseudophaque (a) et en échographie (b).

a
b

Implants de fluocinolone

L'implant Retisert®, qui comprend de l'acétonide de fluocinolone (590 µg) relargué au long cours, nécessite une implantation chirurgicale. Son efficacité sur les uvéites a été étudiée au cours de l'étude MUST portant sur 479 yeux de 255 patients, dont la moitié était traitée par mise en place de l'implant et l'autre moitié par corticothérapie per os [13]. Les résultats sur la fonction visuelle étaient similaires entre les deux groupes. En ce qui concerne l'OM, 6 mois après l'injection, seuls 20 % des patients ayant reçu un implant Retisert® gardaient un OM, contre 34 % dans le groupe traité per os ($p < 0,001$). Toutefois, 2 ans après l'injection, le taux d'OM était similaire entre les deux groupes. La fréquence des effets secondaires liés à la mise en place de l'implant Retisert® a sans doute été à l'origine de son absence d'AMM en France. En effet, 17 % des patients ayant reçu l'implant Retisert® dans l'étude MUST ont développé un glaucome et 80 % ont dû être opérés de cataracte. En outre, la pose de l'implant a entraîné une hémorragie intravitréenne dans 16 % des cas.

L'implant Iluvien®, non biodégradable, contient également de l'acétonide de fluorocinolone (190 µg) injectable par voie intravitréenne. La dose quotidienne délivrée est plus faible (0,2 à 0,5 µg/jour) que celle de l'implant Retisert®, avec une durée d'action de l'implant pouvant aller jusqu'à 3 ans.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'injection intra-oculaire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a été étudiée que dans des séries très limitées. Une étude de phase I comportant 10 yeux de patients présentant des uvéites a analysé l'effet d'une injection intravitréenne de 4 mg de kétorolac [14]. Pour la moitié des yeux avec un œdème maculaire, une réduction transitoire de l'œdème a été notée.

Anti-VEGF

Les inhibiteurs de VEGF ont un potentiel pour le traitement de l'OM uvéitique, en raison du lien entre perméabilité vasculaire augmentée et inflammation. Des études rétrospectives ont évalué l'effet du bécavuzumab et du ranibizumab sur l'OM uvéitique, le premier ayant été le plus utilisé. Un effet favorable sur la réduction de l'épaisseur maculaire centrale a été observé mais les études ne suggèrent pas de bénéfice significatif sur l'acuité visuelle. Trois études ont comparé l'effet des injections intravitréennes d'anti-VEGF à celui d'injections de triamcinolone et ont montré la supériorité de la triamcinolone tant en ce qui concerne l'épaisseur maculaire que l'acuité visuelle [15]. L'absence d'effet des anti-VEGF sur la transparence cristallinienne et sur la pression intra-oculaire aurait pu constituer un avantage significatif par rapport aux injections intravitréennes de corticoïdes. Toutefois, leur efficacité limitée, notamment dans la durée, rend leur utilisation pour le traitement princeps de l'OM uvéitique exceptionnelle, avec peut-être quelques indications particulières dans des situations avec rupture majeure de la barrière hémato-oculaire.

Sirolimus

Le sirolimus ou rapamycine est un immunosuppresseur inhibiteur de la protéine mTOR. Son action est obtenue par adhésion à la protéine FKBP-12, entraînant une interruption de la cascade inflammatoire aboutissant à l'activation et à la prolifération des cellules T. Une action inhibitrice sur les cytokines IL-2, IL-4, et IL-15 est également observée. L'étude SAVE (*sirolimus as therapeutic approach uveitis study*) a étudié l'effet du sirolimus, tant en injection sous-conjonctivale, qu'en injection intravitréenne chez des patients présentant des uvéites intermédiaires, postérieures ou des panuvéites d'étiologie non infectieuse [16]. La dose administrée était de 352 µg par voie intravitréenne ou 1320 µg par voie sous-conjonctivale. Dans cette étude portant sur 30 patients, une absence d'effet significatif sur l'OM était notée, après 6 et 12 mois de suivi, quelle que soit la voie d'administration.

Méthotrexate

Les injections intra-oculaires de méthotrexate ont été utilisées d'assez longue date pour le traitement des lymphomes intra-oculaires associés aux lymphomes cérébraux. Cependant, son emploi a également été évalué chez des patients présentant une uvéite, avec un effet favorable sur la hyalite et sur l'OM. Taylor et al. ont étudié les effets de l'injection intravitréenne de 400 µg de méthotrexate dans les yeux de 15 patients présentant 15 cas d'uvéite intermédiaire, postérieure ou de panuvéite d'étiologie non infectieuse [17]. Chez les 10 patients évaluables en OCT, l'effet sur l'OM était celui d'une réduction d'une moyenne de 425 ± 57 µm avant l'injection, à 299 ± 53 µm à 2 mois, avec une pérennisation de ce bénéfice jusqu'au 6^e mois après l'injection. Globalement, l'effet du méthotrexate n'a cependant été évalué que dans une série limitée de cas. Celui-ci n'a pas d'autorisation dans cette indication thérapeutique et son utilisation reste tout à fait exceptionnelle pour le traitement des OM uvéitiques.

Injections intravitréennes d'anti-TNF

L'effet d'injections intravitréennes d'anti-TNF n'a été étudié que dans des études comportant des effectifs restreints de patients [18]. Une étude chez dix patients traités par injection intravitréenne de 1,5 mg d'infliximab, suivis pendant 4 semaines, a montré une amélioration de l'acuité visuelle, avec une diminution du haze vitréen et de l'épaisseur maculaire centrale. Toutefois, dans deux autres études pilotes pour lesquels l'infliximab était utilisé par voie intravitréenne, chez des patients présentant une OM diabétique ou une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire, une réaction inflammatoire majeure a été observée dans 42 à 75 % des cas. Étant donné ces éléments, un moratoire a été recommandé

quant à l'utilisation d'infliximab par voie intravitréenne, en attendant d'éventuelles études conduites selon des critères approuvés.

L'injection intravitréenne d'adalimumab a été testée chez huit patients présentant un OM uvéitique réfractaire [19]. Ces injections n'ont pas entraîné d'amélioration de l'acuité visuelle ni de réduction de l'épaisseur maculaire centrale.

Indications thérapeutiques

■ CRITÈRES DE DÉCISION THÉRAPEUTIQUE

L'hétérogénéité des situations responsables d'OM uvéitique peut rendre délicat le choix des modalités thérapeutiques à proposer. Les facteurs influençant la décision thérapeutique sont récapitulés dans l'encadré 10-3. Ces critères de décision sont complexes comprenant des éléments liés à l'étiologie de l'uvéite, à la sévérité de l'OM, à son mode évolutif, aux réponses observées lors de tentatives thérapeutiques précédentes éventuelles ainsi qu'au terrain.

Certaines étiologies d'uvéite, telles que la maladie de Behçet, imposent de manière quasi systématique un traitement par voie générale. Dans ces cas, le traitement systémique peut parfois être associé à un traitement local, si la sévérité de l'œdème le justifie.

Encadré 10-3

Facteurs influençant les décisions thérapeutiques au cours des œdèmes maculaires uvéitiques

- Évolution :
 - récent ou chronique (> 3 mois)
 - premier épisode ou récurrence
- Uni- ou bilatéralité
- Localisation de l'uvéite (site primaire de l'inflammation) : segment antérieur (œdème maculaire par contiguïté) ou segment postérieur
- Étiologie de l'uvéite
- Sévérité de l'œdème maculaire :
 - épaisseur maculaire
 - critères d'analyse OCT de l'intégrité des photorécepteurs
 - acuité visuelle
- Facteurs anatomiques associés :
 - membrane épimaculaire
 - vascularites du pôle postérieur
 - ischémie rétinienne
- Effet sur l'œdème maculaire d'éventuelles modalités thérapeutiques précédentes :
 - réponse anatomique (évolution de l'épaisseur maculaire)
 - réponse fonctionnelle (évolution de l'acuité visuelle)
- Effets secondaires d'éventuelles modalités thérapeutiques précédentes :
 - complications des traitements par voie générale
 - complications des traitements intra- ou péri-oculaires : hypertension, opacités cristalliniennes, autres
- Terrain :
 - sujet jeune à cristallin clair ou sujet âgé
 - pseudo-phaque ou phaque
 - désir de procréation (si thérapeutique par voie générale)

Cette association d'un traitement par voie générale à un traitement local peut également être dictée par une tolérance imparfaite à un traitement par voie générale imposant une réduction des posologies.

Chez les sujets jeunes et phaques, les effets de l'administration intravitréenne de corticoïdes sur le cristallin doivent faire soigneusement peser le rapport bénéfice/risque de cette modalité thérapeutique. L'apparition quasi systématique d'opacités cristalliniennes après ces injections, dans un délai de quelques mois à quelques années, peut être responsable d'indications de chirurgie précoce de la cataracte, source de perte de l'accommodation. L'effet des injections sous-ténoïennes de corticoïdes sur le cristallin est moindre que celui des injections intravitréennes, mais néanmoins observable.

La sévérité de la réponse pressionnelle intra-oculaire à la corticothérapie topique ou à de précédentes injections intra- ou péri-oculaires conditionne également les indications thérapeutiques. De manière générale, lorsque l'hypertonie cortico-induite n'a pas pu être contrôlée par un traitement hypotonisant tolérable et/ou lorsqu'une neuropathie glaucomateuse secondaire est observée, ces éléments constituent une contre-indication à des réinjections locales de corticoïdes. Dans des cas exceptionnels, lorsque l'indication de ces traitements locaux est indispensable, notamment en cas d'effets secondaires majeurs des traitements par voie systémique, une chirurgie filtrante peut être nécessaire. Celle-ci autorise alors la poursuite d'injections péri-oculaires ou intra-oculaires de corticoïdes malgré une hypertension cortico-induite.

■ ŒDÈMES MACULAIRES COMPLIQUANT PAR CONTIGUÏTÉ UNE UVÉITE ANTÉRIEURE

Cette situation est habituellement une des plus simples sur le plan thérapeutique, sauf dans le contexte d'arthrite idiopathique juvénile. Un OM ne complique une uvéite antérieure que dans les cas où celle-ci est chronique et/ou d'intensité majeure. De manière évidente dans cette situation, la base du traitement est le contrôle de l'inflammation du segment antérieur, habituellement obtenu par une corticothérapie topique d'intensité adaptée. Toutefois, dans certains cas, comme les récurrences fréquentes d'uvéite antérieure, particulièrement lorsque celles-ci sont insuffisamment traitées, un traitement préventif de fond peut être indiqué. La survenue d'un OM compliquant l'uvéite antérieure constitue alors un critère supplémentaire d'indication de ce traitement de fond. Les anti-TNF ont un effet démontré pour la prévention des récurrences d'uvéite antérieure dans le contexte des spondylarthrites liées à l'HLA B27. Parmi ceux-ci, l'efficacité des anticorps anti-TNF (infliximab et adalimumab) est supérieure à celle des récepteurs solubles du TNF (étanercept) [20]. En outre, quelques cas d'uvéite paradoxale déclenchée par étanercept ont été rapportés. Dans une étude rétrospective chez 46 patients traités par anti-TNF, le nombre moyen de poussées d'uvéite par anti-TNF diminuait de manière significative de 51,8 poussées par patients-années avant traitement, à 21,4 poussées par patients-années [21]. Dans ce contexte, la prévention des récurrences de poussée d'uvéite, grâce au traitement de fond, permet de réduire le risque d'OM par contiguïté.

■ ŒDÈME MACULAIRE ET UVÉITE INTERMÉDIAIRE

De l'adolescence à l'âge de 20 ans, l'uvéite intermédiaire idiopathique ou pars planite est une des causes les plus fréquentes d'uvéite et reste d'étiologie non identifiée dans environ 80 % des cas. Les étiologies associées aux autres cas sont essentiellement la

sarcoïdose, la sclérose en plaques et de rares cas d'origine infectieuse. L'OM est la principale complication responsable de baisse d'acuité visuelle au cours des uvéites intermédiaires. Dans une série de 32 cas pédiatriques suivis à long terme, un OM était observé dans 44 % des cas [22]. Dans ce contexte, le choix de la modalité thérapeutique adaptée doit particulièrement prendre en compte le terrain jeune du patient et l'impact d'une corticothérapie par voie générale sur la croissance. De même, les conséquences d'injections intravitréennes sur le cristallin sont à prendre en compte. En l'absence d'OM, une abstention thérapeutique est régulièrement proposée au cours des uvéites intermédiaires idiopathiques du sujet jeune. En présence d'un OM, le premier choix thérapeutique est fréquemment celui d'une injection sous-conjonctivale ou sous-ténonienne de triamcinolone.

■ ŒDÈME MACULAIRE ET UVÉITE POSTÉRIEURE

La diversité des causes d'uvéite postérieure ne permet pas d'établir un schéma thérapeutique applicable quelle que soit l'étiologie. Cependant, le diagnostic étiologique dicte dans certains cas une conduite thérapeutique, notamment lorsque des manifestations extra-oculaires imposent les indications thérapeutiques. Ainsi, le traitement de fond d'une maladie de Behçet compliquée de manifestations neurologiques ou d'une sarcoïdose avec complications cardiaques ne dépend que de manière partielle des manifestations oculaires associées. Cependant, ces traitements de fond ont généralement une action tant sur les manifestations extra-oculaires que sur l'inflammation intra-oculaire.

Parmi les étiologies d'uvéite postérieure, la maladie de Behçet est l'une de celle pour laquelle le plus de données sont disponibles pour fonder une stratégie thérapeutique étayée par des preuves. Une méta-analyse portant sur des études ayant inclus un total de 369 patients atteints de maladie de Behçet et traités par anti-TNF montrait qu'une réduction significative du nombre de poussées d'uvéite était obtenue dans 89 % des cas [23]. Selon les recommandations d'un panel d'experts, les anticorps anti-TNF peuvent être utilisés en première intention, ou en deuxième intention après échec d'un traitement avec immunosuppresseurs conventionnels, au cours de la maladie de Behçet [24]. Outre le traitement de fond, l'OM compliquant une uvéite postérieure dans ce contexte peut nécessiter un traitement additionnel par injections péri- ou intra-oculaire de corticoïdes.

La sarcoïdose constitue une autre étiologie d'uvéite susceptible de se compliquer d'OM. Cependant, à l'opposé de la maladie de Behçet, l'indication d'un traitement par voie générale n'est pas systématique : selon les différentes études, entre 20 et 70 % des patients présentant une sarcoïdose doivent être traités [25]. Les manifestations de la sarcoïdose sont généralement particulièrement cortico-sensibles ; toutefois, la corticothérapie per os ne peut constituer qu'une option thérapeutique à court terme. Les immunosuppresseurs classiques, dont particulièrement le méthotrexate, sont régulièrement utilisés dans ce contexte diagnostique. Le traitement des manifestations oculaires peut être isolé ou s'intégrer avec celui des manifestations générales de la maladie. Lorsque l'uvéite est la seule indication de traitement, la voie locale est régulièrement celle choisie en première intention : topique pour l'uvéite antérieure, péri- ou intra-oculaire pour l'uvéite postérieure compliquée d'OM.

La choriorétinopathie de type Birdshot représente l'uvéite auto-immune postérieure modèle, non associée à des manifestations extra-oculaires. Parmi 80 patients, dont une majorité était déjà en cours de traitement, un OM était observé dans 34 % des cas [26]. La survenue d'un OM est un élément déclenchant pour l'indication

d'un traitement de fond, généralement en première intention, par l'association d'un traitement par un immunosuppresseur tel que le mycophénolate et d'une corticothérapie per os débutée entre 0,5 et 1,0 mg/kg/jour selon l'intensité de l'inflammation (fig. 10-42). Toutefois, un OM peut justifier un traitement additionnel par injection péri- ou intra-oculaire de corticoïdes.

I Conclusion

Une prise en charge adaptée et précoce est généralement efficace pour traiter l'OM uvéitique et éviter ainsi une baisse d'acuité visuelle irréversible (fig. 10-43). Une étude rétrospective multicentrique comportant 1 510 yeux présentant un OM uvéitique responsable d'acuité visuelle inférieure à 20/40 montrait qu'une amélioration d'au moins deux lignes d'acuité était obtenue chez 52 % des patients en 6 mois [27].

Le traitement doit prendre en compte l'étiologie de l'uvéite, l'intensité de l'inflammation intra-oculaire et faire l'objet d'une analyse systématique du rapport bénéfice/risque de la stratégie proposée.

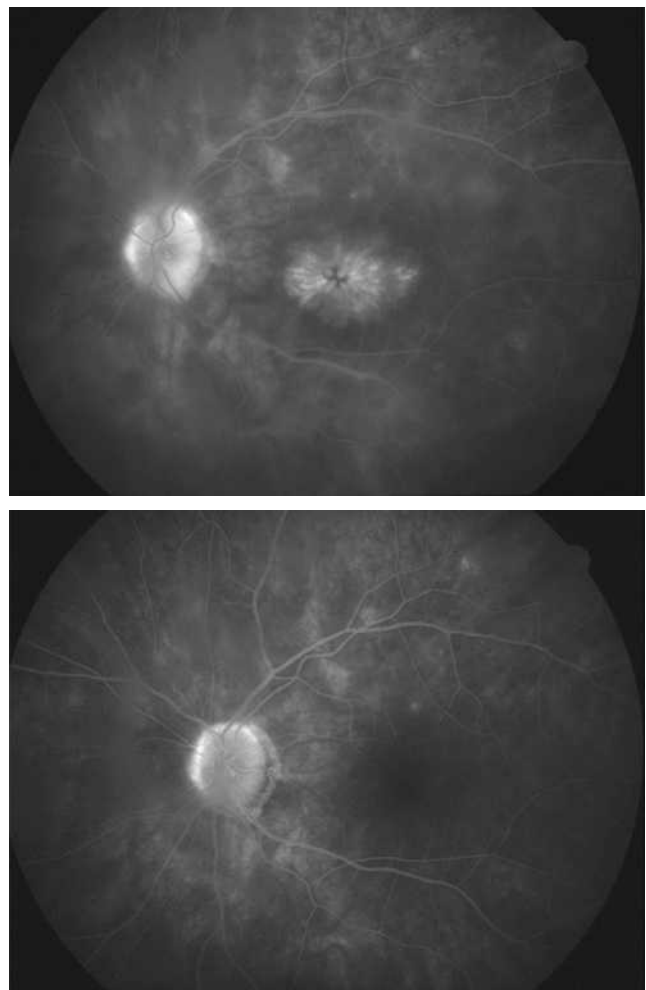


Fig. 10-42 Temps tardifs d'une angiographie fluorescéinique chez une patiente présentant une choriorétinopathie de type Birdshot.

a. Avant traitement. b. Après 1 an de traitement sous immunosuppresseurs et corticothérapie per os débutée à 0,5 mg/kg/jour avec décroissance progressive.

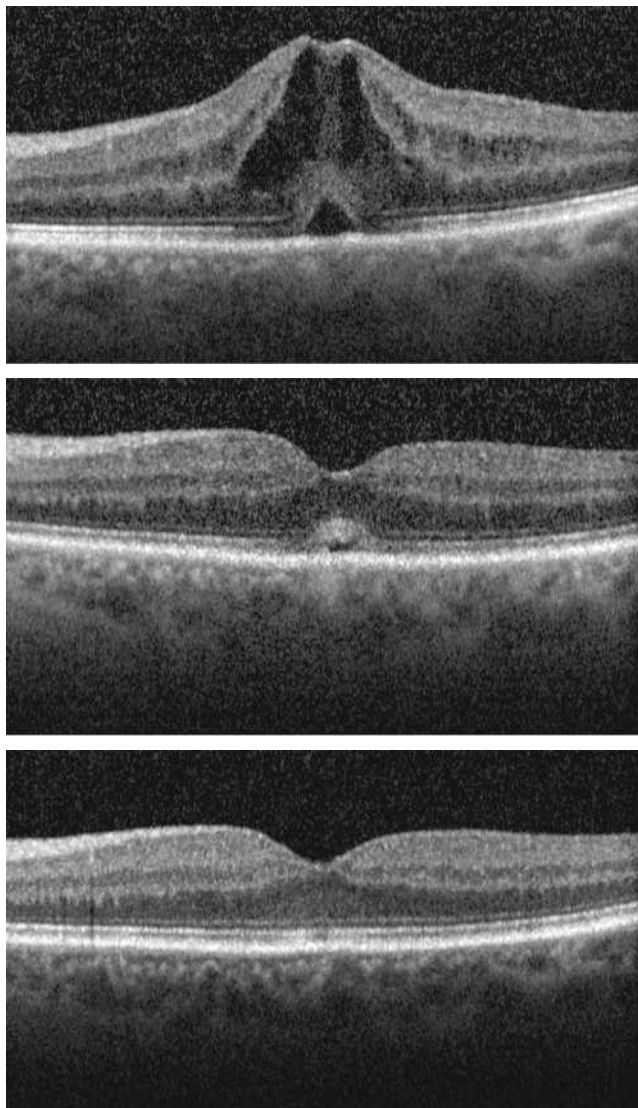


Fig. 10-43 Évolution d'un œdème maculaire uvéitique après injection sous-ténonienne de triamcinolone.

a. Avant traitement. b. Une semaine après injection. c. Un mois après injection.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Suttorp-Schulten MSA, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness : a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80 : 844-8.
 [2] Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80 : 332-6.

[3] Paire V, Lebreton O, Weber M. Efficacité de l'interféron alpha dans le traitement des œdèmes maculaires uvéitiques réfractaires au traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur. *J Fr Ophthalmol* 2010 ; 33 : 152-62.
 [4] Deuter CM, Kotter I, Gunaydin I, et al. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* 2009 ; 93 : 906-13.
 [5] Whitcup SM, Csaky KG, Podgor MJ, et al. A randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 1054-62.
 [6] Farber MD, Lam S, Tessler HH, et al. Reduction of macular oedema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis : a randomised prospective crossover study. *Br J Ophthalmol* 1994 ; 78 : 4-7.
 [7] Lashay AR, Rahimi A, Chams H, et al. Evaluation of the effect of acetazolamide on cystoid macular oedema in patients with Behcet's disease. *Eye (Lond)* 2003 ; 17 : 762-6.
 [8] Karim R, Sykakis E, Lightman S, Fraser-Bell S. Interventions for the treatment of uveitic macular edema : a systematic review and meta-analysis. *Clinical Ophthalmology* 2013 ; 7 : 1109-44.
 [9] Allegri P, Murialdo U, Peri S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy of 0.5 % indomethacin eye drops in uveitic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 1463-70.
 [10] Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 120 : 55-64.
 [11] Levin DS, Han DP, Dev S, et al. Subtenon's depot corticosteroid injections in patients with a history of corticosteroid-induced intraocular pressure elevation. *Am J Ophthalmol* 2002 ; 133 : 196-202.
 [12] Bui Quoc E, Bodaghi B, Adam R, et al. Hypertonie cortisonique après injection sous-ténonienne de triamcinolone acétonide au cours de l'uvéite *J Fr Ophtalmol* 2002 ; 25 : 1048-56.
 [13] Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group, Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis : the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 1916-26.
 [14] Kim SJ, Doherty TJ, Cherney EF. Intravitreal ketorolac for chronic uveitis and macular edema : a pilot study. *Arch Ophthalmol* 2012 ; 130 : 456-60.
 [15] Hazirolan D, Pleyer U. Think global--act local : intravitreal drug delivery systems in chronic noninfectious uveitis. *Ophthalmic Res* 2013 ; 49 : 59-65.
 [16] Ibrahim MA, Sepah YJ, Watters A, et al. One-year Outcomes of the SAVE Study : Sirolimus as a Therapeutic Approach for UVEITIS. *Transl Vis Sci Technol* 2015 ; 4 : 4.
 [17] Taylor SR, Habet-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 797-801.
 [18] Tempest-Roe S, Joshi L, Dick AD, Taylor SR. Local therapies for inflammatory eye disease in translation : past, present and future. *BMC Ophthalmol* 2013 ; 13 : 39.
 [19] Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C, et al. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1612-6.
 [20] Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 2317-23.
 [21] Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy : a retrospective study *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 1631-4.
 [22] De Boer J, Berendschot TJM, Van Der Does P, Rothova A. Long-term follow-up of intermediate uveitis in children. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 141 : 616-21.
 [23] Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease : analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011 ; 41 : 61-70.
 [24] Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-Tumor Necrosis Factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 785-96.
 [25] Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014 ; 383 : 1155-67.
 [26] Monnet D, Levinson RD, Holland GN, et al. Longitudinal cohort study of patients with birdshot chorioretinopathy. III. Macular imaging at baseline. *Am J Ophthalmol* 2007 ; 144 : 818-28.
 [27] Levin MH, Pistilli M, Daniel E, et al. Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study. Incidence of visual improvement in uveitis cases with visual impairment caused by macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 588-95.

6 – SYNTHÈSE ET ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE

M. WEBER

Les OM uvéitiques sont fréquents (retrouvés dans 30 % des uvéites) et graves (responsables de 40 à 50 % des baisses d'acuité visuelle en lien avec des uvéites).

Ils sont responsables d'une baisse d'acuité (par fréquence décroissante d'entité étiologique) dans :

- 100 % des chorioretinopathies de Birdshot actives ou des nécroses rétinienne aiguës ;
- 60 % des uvéites intermédiaires idiopathiques et des uvéites dans un contexte d'arthrite juvénile idiopathique (AJI), de sarcoïdose ou de maladie de Behçet ;
- 20 % des chorioretinites toxoplasmiques ;
- 14 % des hétérochromies de Fuchs ;
- 12 % des uvéites antérieures aiguës HLA B27.

Le diagnostic positif repose sur le SD-OCT qui doit être demandé systématiquement dans : toute uvéite antérieure aiguë avec baisse d'acuité visuelle ; toute uvéite antérieure chronique sur AJI ; toute uvéite intermédiaire, postérieure et totale.

L'OCT permet de préciser :

- le type d'OM : épaissement périfovéolaire, épaissement maculaire diffus (sans fluide), œdème intrarétinien, OM cystoïde, décollement séreux rétinien ;
- l'importance de l'OM (évalué par le *mapping*) ;
- l'existence de signes associés : MER, traction vitréomaculaire (TVM), etc.

L'angiographie à la fluorescéine permet d'appréhender la rupture de la BHR notamment maculaire mais elle peut être prise en défaut pour des OM débutants ; en revanche, elle est indispensable pour identifier vascularite, capillarite ou papillite notamment infracliniques et elle est très utile à la reconnaissance des chorioretinites, des non-perfusions rétinienne et des néovaisseaux pré-rétiniens ou pré-papillaires. Elle fournit des éléments d'orientation étiologique et des éléments de réponse au traitement.

L'angiographie au vert d'indocyanine peu utile à la reconnaissance de l'OM est indispensable à l'identification des défauts de perfusion choroïdienne (choriocapillarite), des granulomes choroïdiens (Birdshot, Harada, etc.) ou des néovaisseaux choroïdiens.

Une prise en charge thérapeutique adaptée et précoce est généralement efficace pour traiter l'OM uvéitique et éviter ainsi une baisse d'acuité visuelle irréversible.

Le traitement doit prendre en compte :

- l'étiologie de l'uvéite ;
- l'intensité de l'inflammation intra-oculaire ;
- le caractère isolé ou systémique :
 - de l'atteinte oculaire ;
 - du terrain (âge, cristallin clair, antécédent d'hypertonie oculaire mal contrôlée ou de glaucome avéré, intolérance à tel ou tel traitement),
 - de la réponse au traitement précédent.

Une analyse systématique du rapport bénéfice/risque de la stratégie proposée est indispensable et doit être renouvelée (fig. 10-44 et 10-45). Les recommandations thérapeutiques dans le domaine des uvéites reposent plus sur des expériences de cliniciens et des données rétrospectives que sur des faits issus d'études randomisées prospectives, encore peu nombreuses dans ce cadre pathologique.

Les différentes modalités thérapeutiques sont récapitulées dans la figure 10-46. Ces traitements reposent sur des traitements systémiques ou des traitements locaux. Le choix entre l'une ou l'autre de ces modalités dépendra de tous les éléments précités et est résumé dans la figure 10-47.

Dans le cadre de maladie systémique ou d'uvéite bilatérale, le traitement systémique est privilégié, basé le plus souvent sur une corticothérapie orale associée en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance à un seuil supérieur ou égal à 10 mg/jour, à un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur. Le

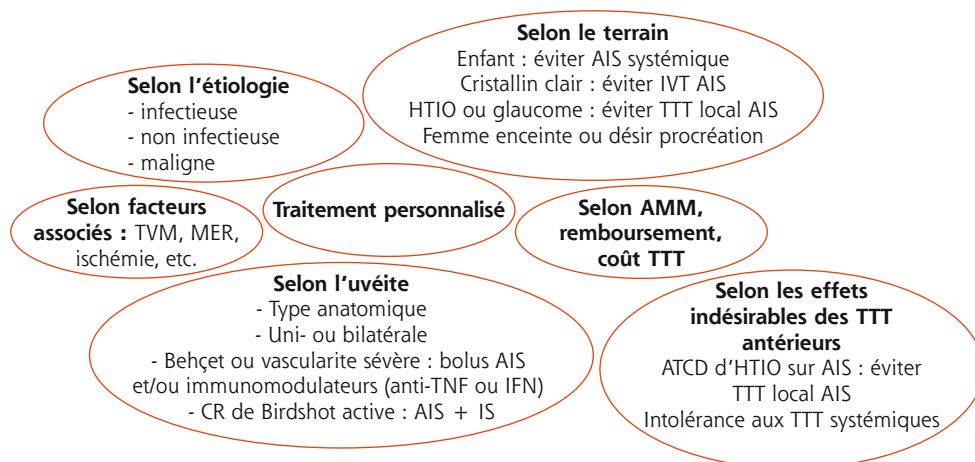


Fig. 10-44 Facteurs influençant les décisions de traitement d'un œdème maculaire uvéitique.

AIS : anti-inflammatoire stéroïdien ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ATCD : antécédent ; CR : chorioretinopathie ; HTIO : hypertension intra-oculaire ; IFN : interféron ; IS : immunosuppresseur ; IVT : injection intravitréenne ; MER : membrane épitréminienne ; TNF : *tumor necrosis factor* ; TTT : traitement ; TVM : traction vitréomaculaire.

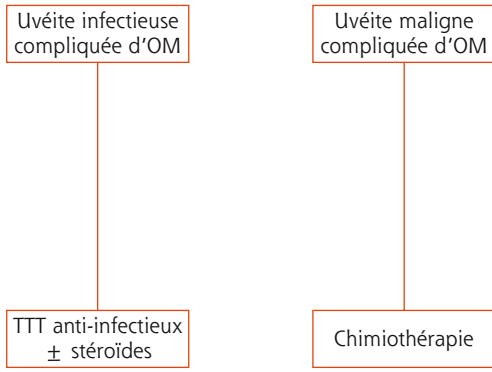


Fig. 10-45 Traitement de l'œdème maculaire dans le cadre d'uvéite infectieuse ou de pseudo-uvéite maligne. OM : œdème maculaire ; TTT : traitement.

traitement local viendra si besoin en complément de ces traitements systémiques pour réduire l'inflammation et faire disparaître l'OM.

Dans le cadre de maladies purement oculaires ou d'uvéites unilatérales ou très asymétriques, on pourra privilégier un traitement local en tenant compte des éventuels effets indésirables de ces traitements locaux. Les voies péri- et intra-oculaires sont principalement utilisées afin de limiter les effets indésirables généraux des anti-inflammatoires stéroïdiens systémiques et de limiter l'usage des traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs systémiques.

Ces traitements bénéficieront à l'avenir de données d'études randomisées prospectives en cours (adalimumab en sous-cutanée, sirolimus en intravitréenne) et à venir : dispositif de libération prolongée de stéroïde, biothérapies avec inhibiteur du CD28 (abatacept), antagonistes du récepteur de l'IL-6 (tocilizumab, sarilumab) ; stratégie de tolérance (lymphocytes T régulateurs en injection intravitréenne ou en sous-cutané, peptide B27PD par voie orale).

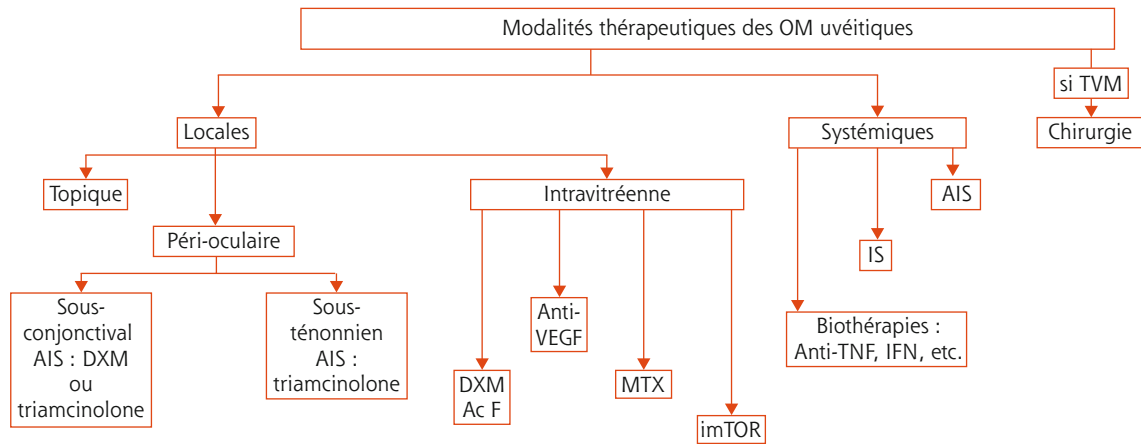
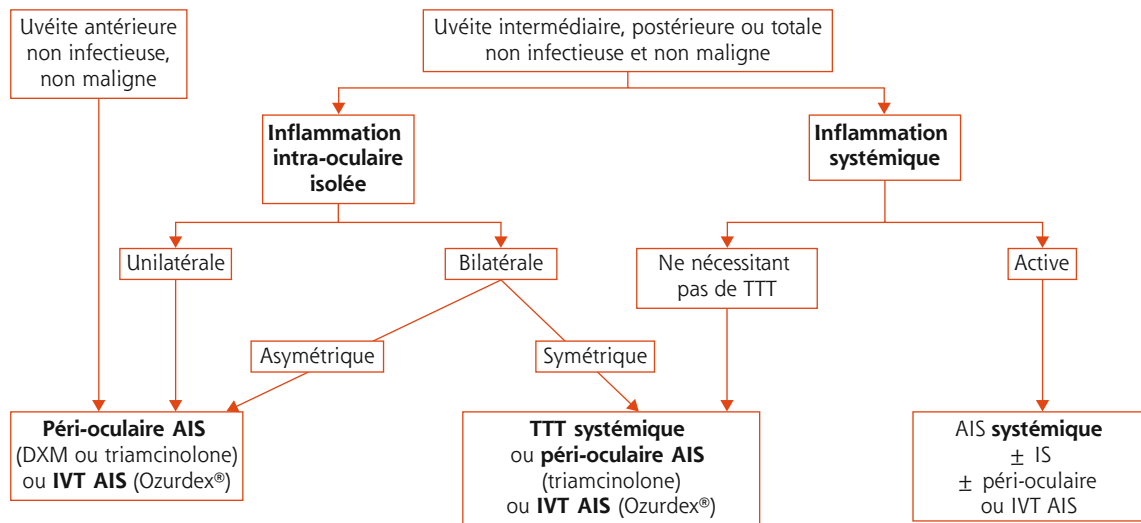


Fig. 10-46 Différentes modalités thérapeutiques disponibles pour traiter un œdème maculaire uvéitique.

Ac : anticorps ; AIS : anti-inflammatoire stéroïdien ; DXM : dexaméthasone ; IFN : interféron ; imTOR : inhibiteur de mTOR (sirolimus) ; IS : immunosuppresseur ; MTX : méthotrexate ; OM : œdème maculaire ; TNF : tumor necrosis factor ; TVM : traction vitréomaculaire ; VEGF : vascular endothelial growth factor.



Péri-oculaire ou IVT stéroïde : ⚠ Hypertonie mal contrôlée ou glaucome avéré ou œil phaqué ou œil non presbyte

Fig. 10-47 Algorithme de traitement des œdèmes maculaires compliquant une uvéite antérieure, intermédiaire, postérieure ou totale non infectieuse et selon l'atteinte purement oculaire ou au contraire systémique et selon l'unilatéralité, la bilatéralité et la symétrie ou l'asymétrie de l'atteinte.

AIS : anti-inflammatoire stéroïdien ; DXM : dexaméthasone ; IS : immunosuppresseur ; IVT : injection intravitréenne ; TTT : traitement. Source : algorithme proposé par un groupe d'experts français en uvéites.

Œdème maculaire postopératoire (dont syndrome d'Irvine-Gass)

COORDONNÉ PAR M. WEBER

1 – DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉTIOLOGIES, PHYSIOPATHOGÉNIE

T. ZHOU, C. CHIQUET

L'essentiel

- On parle de syndrome d'Irvine-Gass lorsqu'un œdème maculaire (OM) fait suite à une chirurgie de la cataracte et on parle d'OM postopératoire quand il fait suite aux autres chirurgies.
- La prévalence d'un syndrome d'Irvine-Gass varie selon les critères OCT, angiographique ou clinique retenus.
- La prévalence d'un syndrome d'Irvine-Gass est nettement augmentée en cas de rupture capsulaire ou de chirurgie sur terrain diabétique, uvéitique ou d'antécédent d'occlusion veineuse.
- La prévalence d'un œdème maculaire postopératoire après chirurgie vitréorétinienne est supérieure à 5 % (avec des chiffres variant selon le type de chirurgie et le terrain).
- La physiopathogénie d'un OM postopératoire, d'une cataracte ou d'une autre chirurgie est multifactorielle : inflammatoire, mécanique et/ou phototoxique.

■ Introduction

■ GÉNÉRALITÉS

L'œdème maculaire (OM) postopératoire, plus connu sous le nom de « syndrome d'Irvine-Gass » dans les suites de la première description

par Irvine en 1953 et démontré angiographiquement par Gass et Norton en 1966 [1, 2], est une cause de baisse d'acuité visuelle après chirurgie ophtalmologique, principalement après chirurgie de la cataracte. Cet OM apparaît généralement entre le 1^{er} et le 6^e mois après la chirurgie et peut persister plus de 3 mois. L'OM peut être aigu (apparition durant les 4 premiers mois postopératoires), retardé (après les 4 mois) ou chronique (durée d'évolution supérieure à 6 mois).

■ DÉFINITION

Sa définition est variable en fonction de la méthodologie utilisée pour sa détection :

- l'OM *cliniquement significatif* est un OM directement visible à l'ophtalmoscopie qui s'accompagne d'un retentissement fonctionnel important (logMAR < 0,3, Snellen < 20/40 ou Monoyer < 5/10). La chronicité de l'OM cliniquement significatif est définie par une durée supérieure ou égale à 6 mois ;

- l'OM *cystoïde défini à l'angiographie à la fluoresceïne* est typiquement décrit comme une hyperfluorescence en pétales de fleur aux temps tardifs, avec fuite capillaire périfovolaire ;

- l'OM a été plus récemment défini grâce à la tomographie par cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) avec des définitions variables en fonction des études :

- augmentation de plus de 30 % de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) par rapport aux valeurs préopératoires,
- EMC supérieure à 200 µm au niveau de la fovéa en *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT),
- augmentation de l'EMC dépassant la valeur préopératoire + 3 déviations standard (DS) pour une population donnée et/ou présence de kyste associée à une augmentation de l'EMC [3].

■ Épidémiologie

La prévalence des OM postopératoires est donc très variable en fonction des critères diagnostiques. La prévalence est toujours plus importante dans la période périopératoire précoce.

■ SELON LES DIFFÉRENTES DÉFINITIONS

L'OM cliniquement significatif diagnostiqué par simple examen biomicroscopique du fond d'œil est relativement peu fréquent avec une incidence variant de 0,2 à 2 % comparativement aux OM diagnostiqués par des techniques d'imagerie [4].

En angiographie et les jours suivant la chirurgie de cataracte, plus de 50 % des patients présenteraient un OM non cliniquement significatif, 8 % un OM cliniquement significatif et seulement 1 à 3 % de ces OM persisteraient [5]. Ainsi, 12 mois après chirurgie de la cataracte, 3 % des patients présentent un OM en angiographie [6].

Les études utilisant l'OCT comme moyen diagnostique rapportent une prévalence plus importante de l'ordre de 3 à 7 % dans la première année postopératoire, en absence de facteurs prédisposants (tableau 11-1) [5–10].

■ SELON LES DIFFÉRENTES CHIRURGIES

CHIRURGIE DE CATARACTE

La chirurgie de cataracte, sans complication et sans facteur de risque, peut se compliquer d'un OM postopératoire. L'évolution des techniques opératoires a permis de diminuer ce risque, passant de 6 à 23 % pour les extractions intracapsulaires avec implant à support irien [5, 11] à 6 % pour les implantations en chambre antérieure [12], puis 1,2 à 2,3 % pour les extractions extracapsulaires et implantations intracapsulaires [5, 11]. La diminution de taille des incisions et l'utilisation de la phacoémulsification ont réduit ces complications jusqu'à 1 % [8], la prévalence globale des études les plus récentes variant entre 0,1 et 2,3 % [13, 14].

Le temps opératoire et l'énergie utilisée lors de la phacoémulsification sont corrélés également à la prévalence des OM cliniquement non significatifs en OCT [15].

CHIRURGIE VITRÉORÉTINIENNE

L'OM survient avec une prévalence de 5 % chez les patients vitrectomisés pour des corps flottants [16]. Toutes chirurgies vitréorétiniennes confondues, une étude prospective sur 100 patients a retrouvé une incidence de 47 % d'OM en OCT 1 mois après la chirurgie [17].

Dans une étude rétrospective en SD-OCT, l'incidence d'OM sur 1 an est de 12,8 % après chirurgie de membranes épitrétiennes (MER), avec une prévalence augmentée pour les chirurgies combinées phaco-vitrectomie [18] (10 % pour la vitrectomie seule versus 15 % en cas de chirurgie combinée) [18]. Les patients opérés de MER avec pelage de limitante interne développent un OM dans 26 % des cas après chirurgie de cataracte sans complication [19]. L'utilisation d'huile de silicone peut également être associée à la survenue d'œdème maculaire cystoïde ou OMC (19 %) [20], le risque augmentant avec la durée du tamponnement.

■ SELON LES FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque sont le diabète (prévalence de 3 à 33 % chez les diabétiques versus 1,7 % chez les non-diabétiques) [21–23], la rétinopathie diabétique avec un risque augmentant avec la sévérité de celle-ci [24], l'uvéïte intermédiaire ou postérieure (incidence de 12 % et 8 % à 1 et 3 mois, respectivement), d'autant plus que l'inflammation est mal contrôlée durant les 3 premiers mois avant la chirurgie [25].

Les complications peropératoires, comme la rupture capsulaire avec issue de vitré (prévalence d'OM de 10 %) [26] ou la chute de noyau cristallinien (29 %) [27], augmentent la prévalence de l'OM postopératoire. Toutes complications confondues (rupture capsulaire, issue de vitré, désinsertion zonulaire, chute de noyau), la prévalence de l'OM en SD-OCT est estimée à 31 % [28]. La technique d'implantation semble également jouer un rôle, car l'incidence d'OMC est de 8 % pour les implants placés dans le sulcus contre 46 % des yeux restant aphaques ou bénéficiant d'une implantation à fixation irienne [29].

L'effet favorisant des collyres de prostaglandine est discuté. Ceux-ci en effet auraient un effet favorisant l'apparition d'OM en postopératoire chez les patients pseudophaques ou aphaques, avec résolution de l'OM à l'arrêt du collyre [30–32].

■ Physiopathogénie

La physiopathogénie de l'œdème maculaire postopératoire est multifactorielle.

■ HISTOPATHOLOGIE

À un stade précoce, les modifications histologiques au niveau de la rétine au cours des OM sont liées à une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne ou BHRi (altération des jonctions serrées des cellules endothéliales et dégénérescence avec œdème des cellules de Müller) et externe ou BHRe (altération des jonctions serrées des cellules de l'épithélium pigmentaire) avec accumulation de liquide dans l'espace extracellulaire [33]. Il se forme alors des kystes entre les couches plexiforme externe et nucléaire interne avec possible coalescence des espaces cystoïdes pour former de larges kystes intrarétiniens [34].

Il existe également une hypertrophie et/ou hyperplasie de l'épithélium pigmentaire.

Des cellules gliales peuvent migrer à la surface interne de la rétine et aboutir à la formation d'une MER.

Tableau 11-1 – Épidémiologie de l'œdème maculaire post-chirurgical.

Références	Année	Définition de l'œdème maculaire	Chirurgie	Facteur de risque	Outil diagnostique	Prévalence	Postopératoire (mois)
Kusbeci [6]	2012	OCT : EMC > moyenne pré-opératoire +3 SD AF : diffusion périfoveolaire	Phacoémulsification/ICP	-	SD-OCT AF	5,5 % 3,2 %	12
Cagini [7]	2009	EMC infraclinique	Phacoémulsification/ICP	-	SD-OCT	3,2 %	12
Chaudhary [8]	2014	EMC cliniquement significative	Phacoémulsification/ICP	-	SD-OCT	1 %	1
Sahin [9]	2013	EMC	Phacoémulsification/ICP	-	SD-OCT	7,5 %	1
Vukicevic [10]	2012	EMC cliniquement significative	Phacoémulsification/ICP	-	TD-OCT	3 %	1
Anastasialakis [15]	2015	EMC infraclinique	Phacoémulsification/ICP	-	SD-OCT	3,8 %	3
Mylonas [19]	2013	EMC	Phacoémulsification/ICP	+ Œil vitrectomisé	SD-OCT	26 %	1
Degenring [22]	2007	EMC infraclinique	Phacoémulsification/ICP	+ Diabète	TD-OCT	33,3 %	1
Kim [23]	2007	Augmentation de l'EMC > 30 %	Phacoémulsification/ICP	+ Diabète	TD-OCT	22 %	1
Belair [25]	2009	EMC > 200 µm Modification cystoïde	Phacoémulsification/ICP	+ Diabète	TD-OCT	12 % 8 %	1 3
Akay [26]	2012	EMC cliniquement significative	phacoémulsification/ICP	+ Rupture capsulaire avec issue de vitré	SD-OCT	10 %	1
Khaw [28]	2014	Kyste rétinien cliniquement significatif	Phacoémulsification/ICP	+ Complications peropératoires	SD-OCT	31 %	4
Denie [16]	2012	-	Vitrectomie	-	-	5,5 %	-
Kim [17]	2009	EMC > 272 µm	Vitrectomie	-	OCT TD	47 %	1
Frisina [18]	2014	EMC	Vitrectomie	-	OCT SD	12,8 %	
Bae [20]	2012	EMC cliniquement significative	Vitrectomie	+ Silicone	OCT SD	19,6 %	préopératoire
Scott [27]	2003	-	Vitrectomie	+ Chute noyau	-	28 %	-
Cohen [28]	2006	-	vitrectomie	+ Chute noyau	-	8 % (sulcus) 46 % (ICA ou aphaque)	6
Biro [44]	2008	EMC infraclinique	Phacoémulsification/ICP	-	Changement relatif par rapport aux données préopératoires SD-OCT	3,5 % 5,6 % 5,3 %	0,25 1 2

AF : angiographie à la fluorescéine ; EMC : épaisseur maculaire centrale ; ICA : implant de chambre antérieure ; ICP : implant de chambre postérieure ; OCT : optical coherence tomography ; SD-OCT : spectral-domain optical coherence tomography ; TD-OCT : time-domain optical coherence tomography.

La macula est une zone prédisposée au développement d'OM du fait de la direction latérale des fibres de Henlé allant du centre fovéolaire vers la région périphérolaire, du potentiel de réservoir d'accumulation de fluide extracellulaire au niveau de la couche plexiforme externe, et de la zone avasculaire centrale entraînant une zone de fragilité entre la choroïde et la circulation rétinienne, avec diminution du pouvoir de résorption liquidienne [33].

■ HYPOTHÈSES

THÉORIE INFLAMMATOIRE

De nombreux médiateurs pro-inflammatoires comme les prostaglandines, des cytokines (l'interleukine 1β ou IL- 1β , IL-6, et le *monocyte chemoattractant protein-1* [MCP-1] [35]) et d'autres médiateurs de l'inflammation (sérotonine, bradykinine, histamine, substance P) joueraient un rôle essentiel dans la genèse des OM postopératoires. Les prostaglandines, principal médiateur en cause, sont des métabolites de l'acide arachidonique, obtenus à partir de phospholipides membranaires par action de la phospholipase A2 (sécrétées en réponse à une agression tissulaire). D'autres substances pro-inflammatoires sont également libérées : le *platelet activating factor* (PAF) et les leucotriènes [36]. D'autres cytokines comme le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et l'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1), médiateurs sécrétés par des tissus ischémiques, sont également suspectées de participer à la genèse de l'OM post-chirurgical. Ces médiateurs seraient libérés par le tissu irien lésé lors des manipulations intra-oculaires au moment de la chirurgie de la cataracte (le rôle protecteur de la capsule postérieure ayant déjà été décrit dans la littérature) [37].

La quantification de cette inflammation a d'ailleurs été réalisée après chirurgie de cataracte à l'aide du tyndallomètre laser (résultat bien corrélé à la concentration en protéines dans l'humeur aqueuse, indirectement liée à une atteinte de la barrière hémato-aqueuse) [38].

Ces molécules pro-inflammatoires augmenteraient donc la perméabilité au liquide extracellulaire en rompant tout d'abord la barrière hémato-aqueuse, puis diffuseraient à travers le vitré jusqu'à la rétine ouvrant les jonctions serrées intercellulaires des cellules endothéliales et de l'épithélium pigmentaire (rupture de la BHRi et de la BHRe) [31]. L'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens en prévention primaire soutient cette hypothèse [39].

THÉORIE TRACTIONNELLE

La présence de fibres vitréennes au niveau des cellules de Müller évoque le rôle d'une traction vitréomaculaire au cours des chirurgies, notamment en cas de rupture capsulaire avec issue ou incarceration de vitré. Les modifications vitréennes entraîneraient des tractions maculaires avec décompensation des cellules de Müller. L'issue de vitré augmente le risque d'apparition d'OMC [40]. Dans une série de cas rétrospectifs d'OMC chronique, des tractions rétinienne extrafovéolaires ont été retrouvées en SD-OCT [41]. La vitrectomie a été proposée pour lever ces adhérences vitréomaculaires [42].

PHOTOTOXICITÉ

Les phototraumatismes de l'épithélium pigmentaire peuvent causer une rupture de la BHRe et ainsi engendrer un OM. Deux mécanismes sont avancés : des lésions thermiques par absorption de la lumière par l'épithélium pigmentaire (EP) pendant la chirurgie et/ou des lésions photochimiques causées par la lumière du microscope opératoire. La phototoxicité du rayonnement ultraviolet (UV) serait en partie liée à l'ablation du cristallin protecteur,

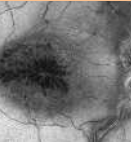
entraînant une formation de radicaux libres et de prostaglandines. Cette hypothèse est controversée, l'utilisation de filtre anti-UV sur le microscope opératoire [43] ne semblant pas protéger de la survenue d'un OM postopératoire.

■ ÉVOLUTION

L'évolution spontanée des OM postopératoires est dans la majorité des cas favorable puisqu'environ 90 % régressent spontanément en quelques mois avec une amélioration de l'acuité visuelle. La plupart des patients présentant un OM non cliniquement significatif passent donc inaperçus [44]. Cependant dans 1 à 3 % des cas, l'OMC peut persister [45], l'augmentation des kystes intrarétiniens pouvant aboutir à la création de trou lamellaire ou de trou maculaire. L'altération des photorécepteurs par l'œdème chronique peut aboutir à une baisse de l'acuité visuelle irréversible. Malgré la résorption spontanée ou traitée, ces cas peuvent passer à un état de chronicité, alternant les phases de rémissions et les phases de récurrences œdémateuses [4].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966 ; 76 : 646-61.
- [2] Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1953 ; 36 : 599-619.
- [3] Jitpoonkuson T, Garcia PM, Rosen RB. Correlation between fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in the diagnosis of cystoid macular edema. *Br J Ophthalmol* 2010 ; 94 : 1197-200.
- [4] Lobo C. Pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmologica* 2012 ; 227 : 61-7.
- [5] Stark WJ Jr, Maumenee AE, Fagadaw W, et al. Cystoid macular edema in pseudophakia. *Surv Ophthalmol* 1984 ; 28 Suppl : 442-51.
- [6] Kusbeci T, Eryigit L, Yavas G, Inan UU. Evaluation of cystoid macular edema using optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography after uncomplicated phacoemulsification surgery. *Curr Eye Res* 2012 ; 37 : 327-33.
- [7] Cagini C, Fiore T, Iaccheri B, et al. Macular thickness measured by optical coherence tomography in a healthy population before and after uncomplicated cataract phacoemulsification surgery. *Curr Eye Res* 2009 ; 34 : 1036-41.
- [8] Chaudhary C, Bahadur H, Gupta N. Study of cystoid macular edema by optical coherence tomography following uneventful cataract surgery. *Int Ophthalmol* 2015 ; 35 : 685-91.
- [9] Sahin M, Cingu AK, Gozum N. Evaluation of cystoid macular edema using optical coherence tomography and fundus autofluorescence after uncomplicated phacoemulsification surgery. *J Ophthalmol* 2013 ; 2013 : 376013.
- [10] Vukicevic M, Gin T, Al-Qureshi S. Prevalence of optical coherence tomography-diagnosed postoperative cystoid macular oedema in patients following uncomplicated phaco-emulsification cataract surgery. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012 ; 40 : 282-7.
- [11] Stark WJ, Maumenee AE, Dangel ME, et al. Intraocular lenses. Experience at the Wilmer Institute. *Ophthalmology* 1982 ; 89 : 104-8.
- [12] Moses L. Complications of rigid anterior chamber implants. *Ophthalmology* 1984 ; 91 : 819-25.
- [13] Zur D, Fischer N, Tufail A, et al. Postsurgical cystoid macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2011 ; 21 Suppl 6 : S62-8.
- [14] Henderson BA, Kim JY, Ament CS, et al. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007 ; 33 : 1550-8.
- [15] Anastasilakis K, Mourgela A, Symeonidis C, et al. Macular edema after uncomplicated cataract surgery : a role for phacoemulsification energy and vitreoretinal interface status ? *Eur J Ophthalmol* 2015 ; 25 : 192-7.
- [16] de Nie KF, Crama N, Tilanus MA, et al. Pars plana vitrectomy for disturbing primary vitreous floaters : clinical outcome and patient satisfaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 ; 251 : 1373-82.
- [17] Kim SJ, Martin DF, Hubbard GB 3rd, et al. Incidence of postvitrectomy macular edema using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 1531-7.
- [18] Frisina R, Pinackatt SJ, Sartore M, et al. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 ; 53 : 47-56.
- [19] Mylonas G, Sacu S, Deak G, et al. Macular edema following cataract surgery in eyes with previous 23-gauge vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 155 : 253-9.
- [20] Bae SH, Hwang JS, Yu HG. Comparative analysis of macular microstructure by spectral-domain optical coherence tomography before and after silicone oil removal. *Retina* 2012 ; 32 : 1874-83.
- [21] Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, Matthews GP. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. *Retina* 2007 ; 27 : 621-8.
- [22] Degenring RF, Vey S, Kamppe B, et al. Effect of uncomplicated phacoemulsification on the central retina in diabetic and non-diabetic subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007 ; 245 : 18-23.



- [23] Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 881-9.
- [24] Samanta A, Kumar P, Machhua S, et al. Incidence of cystoid macular oedema in diabetic patients after phacoemulsification and free radical link to its pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 2014 ; 98 : 1266-72.
- [25] Belair ML, Kim SJ, Thorne JE, et al. Incidence of cystoid macular edema after cataract surgery in patients with and without uveitis using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009 ; 148 : 128-35.
- [26] Akcay BI, Bozkurt TK, Guney E, et al. Quantitative analysis of macular thickness following uneventful and complicated cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2012 ; 6 : 1507-11.
- [27] Scott IU, Flynn HW Jr, Smiddy WE, et al. Clinical features and outcomes of pars plana vitrectomy in patients with retained lens fragments. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 1567-72.
- [28] Khaw KW, Lam HH, Khang TF, et al. Spectral-domain optical coherence tomography evaluation of postoperative cystoid macular oedema following phacoemulsification with intraoperative complication. *BMC Ophthalmol* 2014 ; 14 : 16.
- [29] Cohen SM, Davis A, Cukrowski C. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for retained lens fragments. *J Cataract Refract Surg* 2006 ; 32 : 1521-6.
- [30] Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Latanoprost and cystoid macular edema : is there a causal relation ? *Curr Opin Ophthalmol* 2000 ; 11 : 94-100.
- [31] Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 2002 ; 47 Suppl 1 : S203-18.
- [32] Warwar RE, Bullock JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 263-8.
- [33] Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular edema : definition and basic concepts. *Dev Ophthalmol* 2010 ; 47 : 1-9.
- [34] Sigler EJ. Microcysts in the inner nuclear layer, a nonspecific SD-OCT sign of cystoid macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 3282-4.
- [35] Chu L, Wang B, Xu B, Dong N. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in non-diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Mol Vis* 2013 ; 19 : 2418-25.
- [36] Kent D, Viores SA, Campochiaro PA. Macular oedema : the role of soluble mediators. *Br J Ophthalmol* 2000 ; 84 : 542-5.
- [37] Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, Lieberman HL. Effect of primary capsulotomy with extracapsular surgery on the incidence of pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1984 ; 98 : 166-70.
- [38] Ersoy L, Caramoy A, Ristau T, et al. Aqueous flare is increased in patients with clinically significant cystoid macular oedema after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2013 ; 97 : 862-5.
- [39] Almeida DR, Johnson D, Hollands H, et al. Effect of prophylactic nonsteroidal antiinflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008 ; 34 : 64-9.
- [40] Sebag J, Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema : an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol* 1984 ; 28 Suppl : 493-8.
- [41] Martinez MR, Ophir A. Pseudophakic cystoid macular edema associated with extrafoveal vitreoretinal traction. *Open Ophthalmol J* 2011 ; 5 : 35-41.
- [42] Pendergast SD, Margherio RR, Williams GA, Cox MS Jr. Vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1999 ; 128 : 317-23.
- [43] Jampol LM, Kraff MC, Sanders DR, et al. Near-UV radiation from the operating microscope and pseudophakic cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 28-30.
- [44] Biro Z, Balla Z, Kovacs B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye (Lond)* 2008 ; 22 : 8-12.
- [45] Milch FA, Yannuzzi LA. Medical and surgical treatment of aphakic cystoid macular edema. *Int Ophthalmol Clin* 1987 ; 27 : 205-17.

2 – DIAGNOSTIC CLINIQUE ET IMAGERIE

B. WOLFF, F. DE BATS, M. MAUGET-FAÏSSE

L'essentiel

- ▶ La traduction clinique d'un OM postopératoire clinique est une baisse d'acuité visuelle touchant en premier lieu la vision de près, puis la vision de loin avec une baisse modérée de celle-ci.
- ▶ Le diagnostic repose principalement sur l'OCT qui précisera le phénotype de l'œdème (épaississement, œdème intrarétinien, logettes, décollement séreux rétinien) et l'épaississement rétinien en cartographie maculaire.
- ▶ L'angiographie à la fluorescéine n'est pas indispensable au diagnostic mais doit être réalisée pour éliminer une étiologie éventuellement uvéitique à l'OM, notamment en cas de résistance à un traitement classique par acétazolamide et collyres (anti-inflammatoire non stéroïdien [AINS] ± anti-inflammatoire stéroïdien [AIS]).

I Diagnostic clinique

Le diagnostic du syndrome d'Irvine-Gass doit être évoqué devant tout tableau de récupération fonctionnelle imparfaite dans les suites d'une chirurgie endo-oculaire [1, 2]. Une irritation de l'œil associée à un certain degré de photophobie est parfois ressentie par les patients. La mesure de l'acuité visuelle permet d'objectiver l'atteinte fonctionnelle, celle-ci impacte d'abord la vision de près ; la baisse d'acuité visuelle de loin est le plus souvent modérée. L'examen du segment antérieur peut montrer une discrète hyperhémie conjonctivale associée parfois à un cercle périkératique. Un effet Tyndall (en général coté à moins de 2+) peut être visualisé en chambre antérieure. Des éléments cliniques, évoquant une complication postopératoire parfois passée inaperçue, peuvent être observés. Une rupture capsulaire avec issue de vitré, une désinsertion zonulaire,

un défaut de positionnement de l'implant de chambre postérieure, une incarceration irienne dans la kératotomie, etc. devront ainsi être toujours recherchés. L'examen du fond d'œil peut montrer une discrète hyalite cellulaire associée à un épaississement de la macula et une hyperhémie de la papille. Les examens complémentaires sont souvent essentiels pour confirmer l'OM.

Examens complémentaires

L'OCT *Spectral-domain* (SD-OCT) peut être considéré aujourd'hui comme l'examen clé pour le diagnostic de l'OM postopératoire (fig. 11-1). Il permet d'objectiver les logettes d'œdème

intrarétiniennes, associées inconstamment à un décollement séreux rétinien (DSR). Une cartographie de la macula permet de quantifier l'œdème. L'OCT « en face », passant par la couche plexiforme externe et la couche nucléaire interne, montre l'étendue et la localisation précise des logettes d'œdème (fig. 11-2). Par ailleurs, l'examen de la couche ellipsoïde est très utile pour objectiver une éventuelle atteinte des photorécepteurs (zone d'interruption de l'ellipsoïde).

L'OCT-angiographie est réalisé dans le cas d'un OM aigu inflammatoire survenant en postopératoire (syndrome d'Irvine-Gass) chez un sujet non diabétique. L'aspect initial de l'œdème ne diffère pas significativement de l'aspect des OM compliquant les pathologies vasculaires rétiniennes. Il apparaît également sous forme de logettes hyporéfléctives dépourvues de capillaires sur les différents niveaux de segmentation. La guérison de l'OM, dans les mois qui suivent l'intervention, semble dans ce cas s'accompagner d'une restitution de l'anatomie normale des capillaires contrairement aux OM d'autres étiologies (fig. 11-3).

L'autofluorescence peut montrer une atténuation de l'hyposautofluorescence fovéolaire avec visualisation des logettes cystoïdes centrales iso-autofluorescentes (fig. 11-4).

L'angiographie à la fluorescéine conserve son indication pour le diagnostic étiologique de l'œdème (fig. 11-5 et 11-6). Elle montre

dans tous les cas une rupture la barrière hémato-rétinienne plus ou moins étendue au niveau du pôle postérieur. Il existe, par ailleurs, une hyperfluorescence papillaire aux temps tardifs de l'angiographie. L'examen de la périphérie rétinienne permet d'éliminer une vascularite ou des territoires d'occlusion capillaire témoignant d'une autre étiologie (vasculaire ou inflammatoire). L'angiographie au vert d'indocyanine n'est pas indispensable au diagnostic mais permet d'éliminer toute autre cause d'œdème maculaire (néovascularisation choroïdienne, choroïdite inflammatoire, etc.).

I Suivi

Le suivi du syndrome d'Irvine-Gass se fera sur deux versants : fonctionnel et anatomique.

La mesure de l'acuité visuelle permettra d'évaluer la réponse fonctionnelle au traitement. L'examen du segment antérieur montrera une disparition de l'hyperhémie conjonctivale et d'un éventuel effet Tyndall en chambre antérieure.

L'examen en SD-OCT permettra d'objectiver la résorption de l'œdème ou sa réapparition à l'arrêt ou à la décroissance du traitement (fig. 11-7).

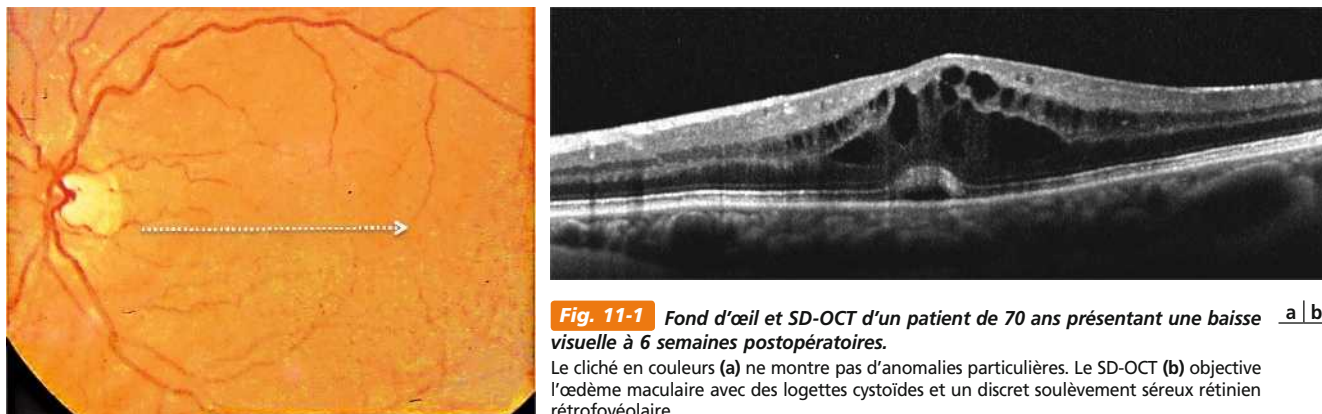


Fig. 11-1 Fond d'œil et SD-OCT d'un patient de 70 ans présentant une baisse visuelle à 6 semaines postopératoires. **a | b**

Le cliché en couleurs (a) ne montre pas d'anomalies particulières. Le SD-OCT (b) objective l'œdème maculaire avec des logettes cystoïdes et un discret soulèvement séreux rétinien rétrofovolaire.

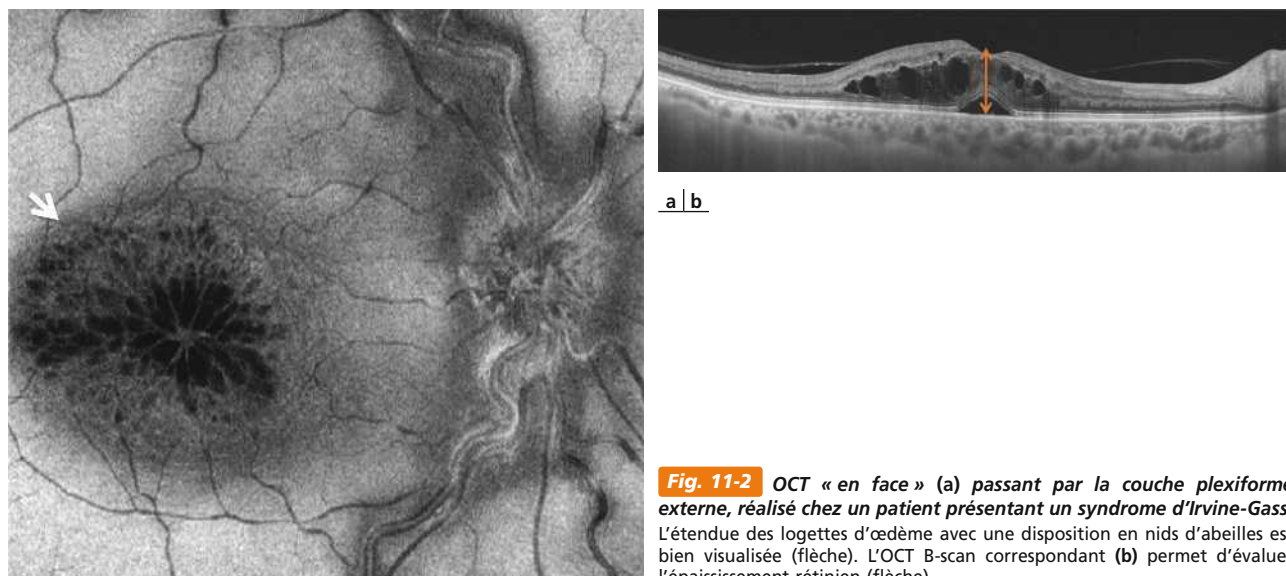


Fig. 11-2 OCT « en face » (a) passant par la couche plexiforme externe, réalisé chez un patient présentant un syndrome d'Irvine-Gass. L'étendue des logettes d'œdème avec une disposition en nids d'abeilles est bien visualisée (flèche). L'OCT B-scan correspondant (b) permet d'évaluer l'épaississement rétinien (flèche).

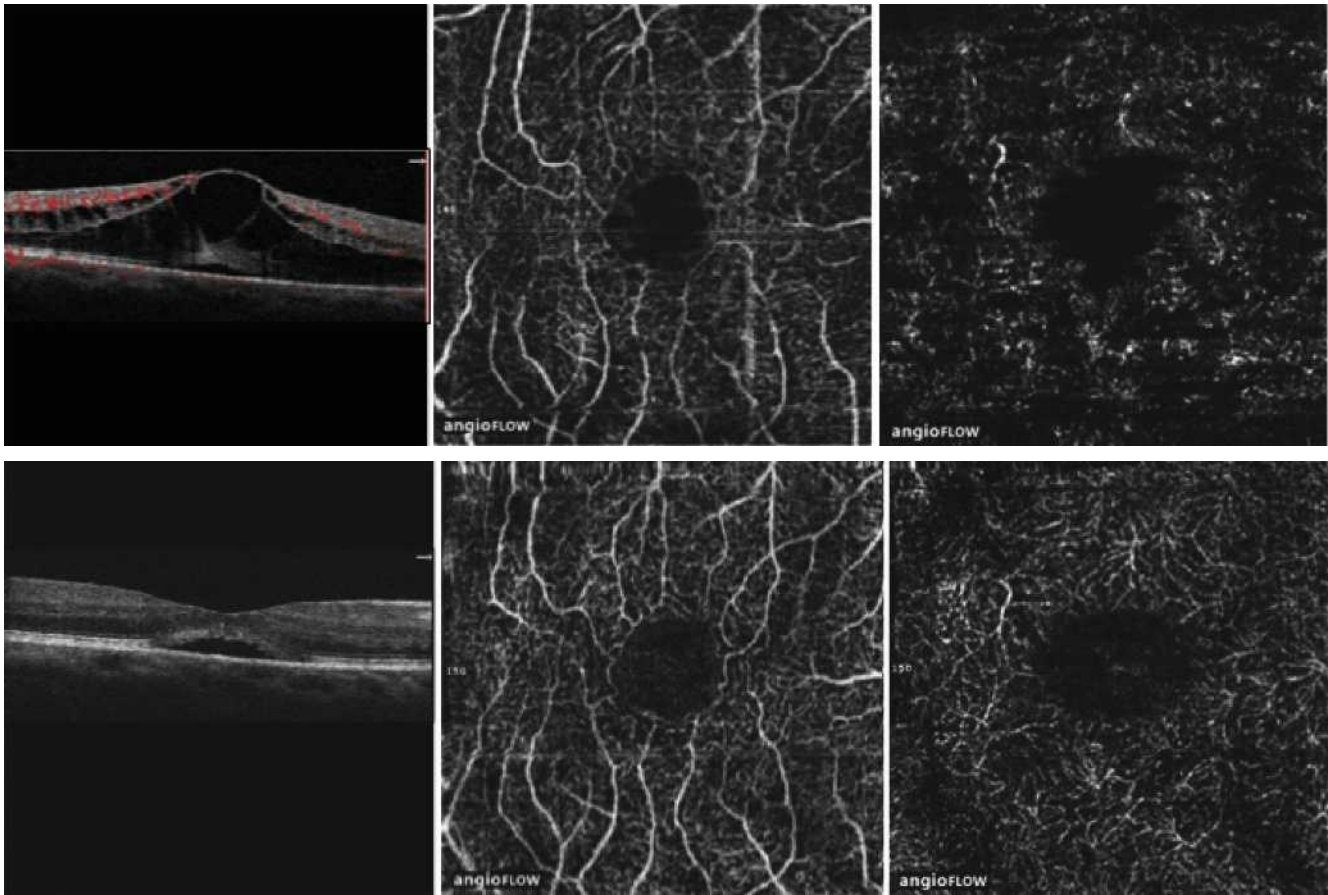
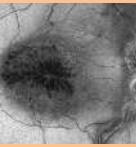


Fig. 11-3 OCT-angiographie d'un œdème maculaire inflammatoire postopératoire survenu 1 mois après une chirurgie de cataracte non compliquée.

a |
b |

a. Initialement, les logettes sont visualisées par des espaces hyporéfectifs dépourvus de capillaires au centre de la macula. Le plexus capillaire superficiel semble d'aspect normal, tandis que le plexus capillaire profond est moins bien identifié. b. Trois mois après traitement local, les logettes d'œdème se sont asséchées, mais il persiste un décollement séreux rétinien. L'architecture des plexus capillaires superficiel et profond semble quasiment normalisée. (Remerciements au Dr Aude Couturier.)



Fig. 11-4 Syndrome d'Irvine-Gass.

a | b |

Cliché en autofluorescence (a) permettant la visualisation des logettes cystoïdes centrales iso-autofluorescentes (flèches). L'angiographie à la fluorescéine correspondante (b) objective plus clairement l'œdème cystoïde et la rupture de la barrière hémato-rétinienne.

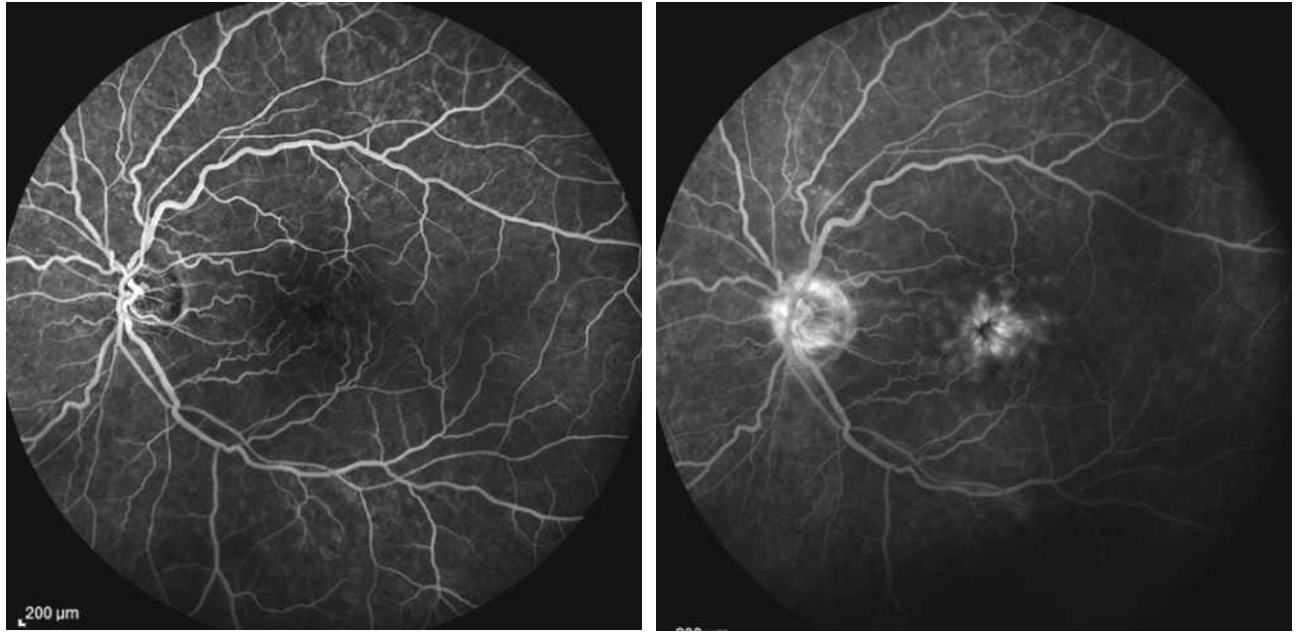


Fig. 11-5 Angiographie à la fluorescéine chez le patient de la figure 11-1.

a | b

Cliché précoce (a) puis cliché tardif (b) montrant l'hyperfluorescence papillaire associée à une diffusion de colorant par rupture de la barrière hémato-rétinienne aux temps tardifs de l'examen.

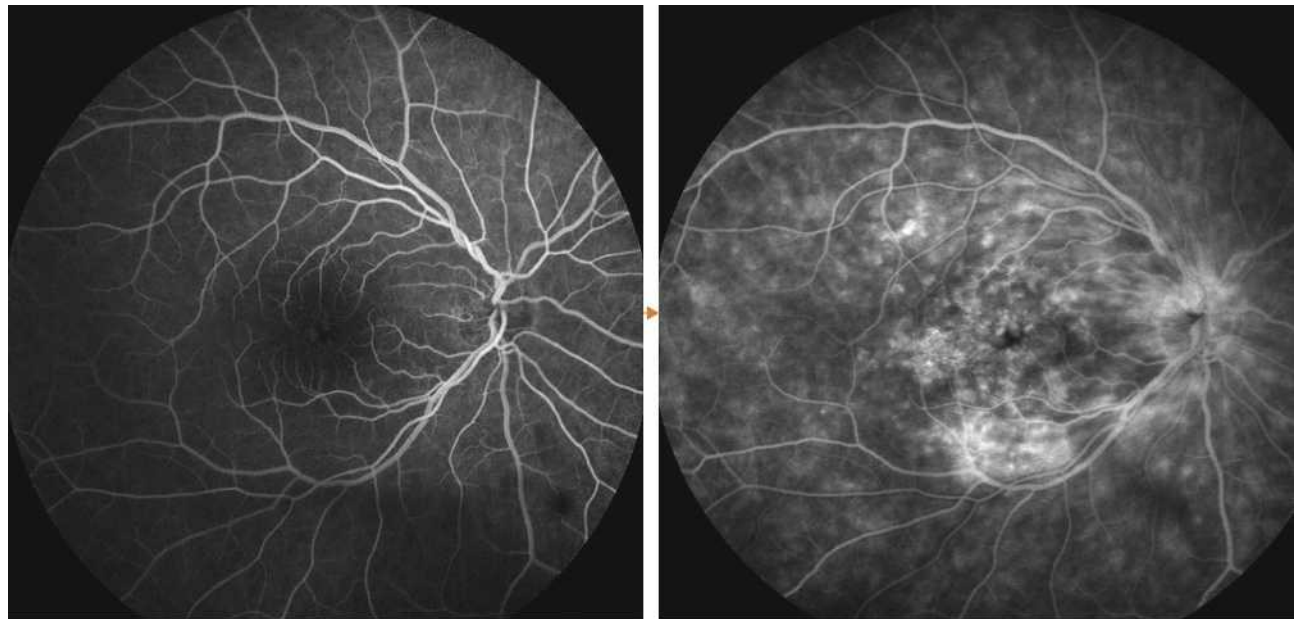


Fig. 11-6 Angiographie à la fluorescéine chez un patient présentant un syndrome d'Irvine-Gass.

a | b

Temps artérioveineux (a) puis tardif (b) : l'angiographie objective l'hyperfluorescence papillaire associée à une diffusion majeure de colorant par rupture de la barrière hémato-rétinienne aux temps tardifs de l'examen.

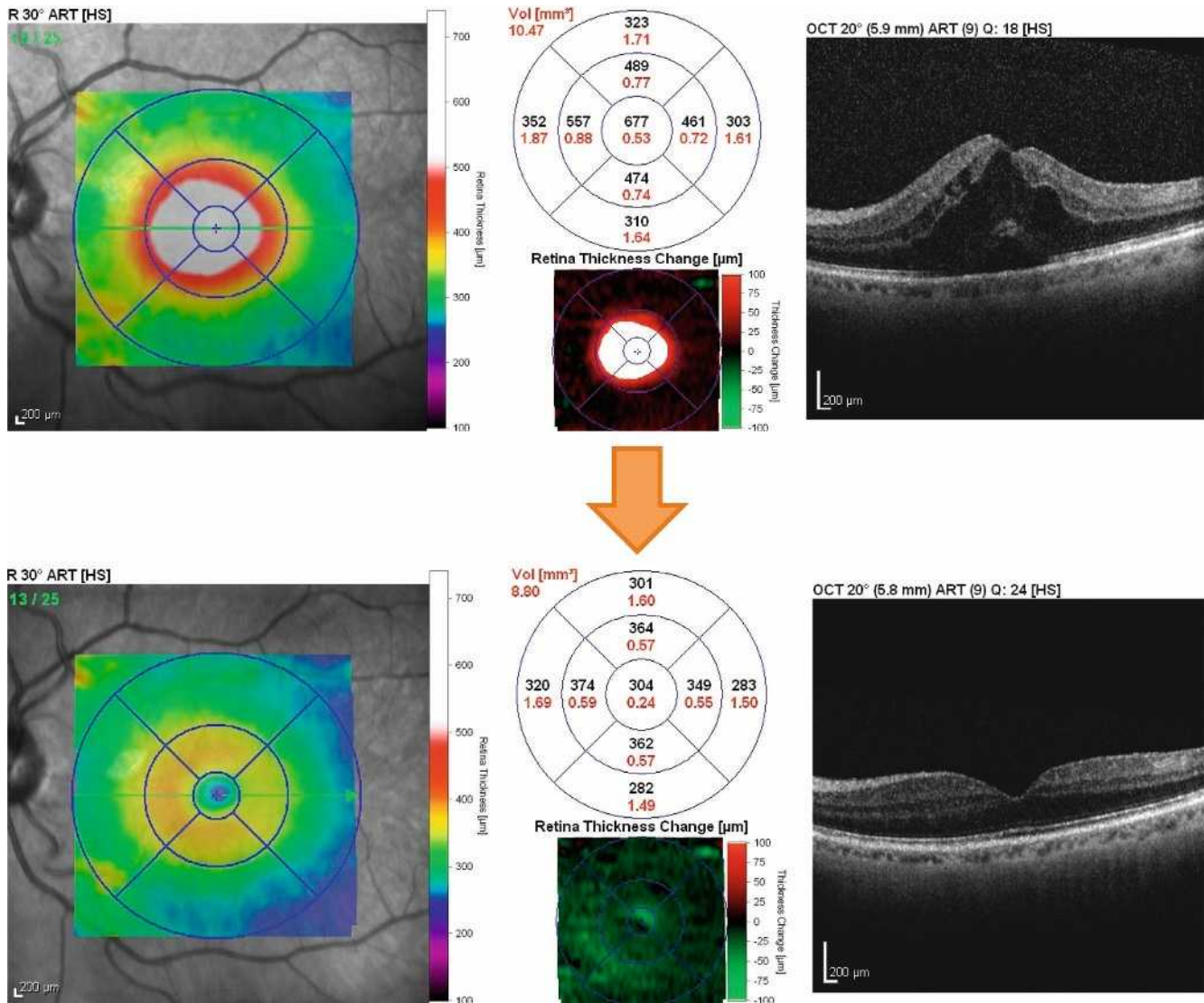


Fig. 11-7 Cartographie maculaire en SD-OCT avant traitement (a) et 3 mois après implantation d'Ozurdex® (b) objectivant la disparition de l'œdème maculaire. a
b

L'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine ne sera indiquée qu'en cas de non-réponse aux différents traitements. Il faudra, dans cette situation, refaire l'ensemble du bilan d'imagerie pour éliminer avec certitude une autre étiologie à l'origine de l'œdème maculaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. Trans Am Ophthalmol Soc 1998 ; 96 : 557-634.
- [2] Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. Curr Opin Ophthalmol 2012 ; 23 : 26-32.



3 – ŒDÈME MACULAIRE POSTOPÉRATOIRE : TRAITEMENT CURATIF ET PRÉVENTIF

T.-J. WOLFENBERGER

L'essentiel

- La prévention d'un OM postopératoire repose sur les collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : plusieurs méta-analyses confirment la supériorité des collyres AINS sur les collyres stéroïdiens, sans préciser si certains AINS sont plus efficaces que d'autres dans cette prévention.
- Compte tenu de la prévalence accentuée de ces OM en cas de rupture capsulaire ou chez le diabétique ou après chirurgie vitréo-rétinienne, ce traitement préventif par collyre AINS prend encore plus d'importance et doit être prolongé au-delà du premier mois.
- D'autres stratégies préventives d'OM postopératoire notamment chez le diabétique, en complément des collyres AINS, seront proposées dans un avenir proche.
- Le traitement curatif d'un OM postopératoire repose sur des stratégies en cascade pour la plupart sans autorisation de mise sur le marché mais avec des arguments cliniques assez solides d'efficacité : 1^{re} ligne de traitement, acétazolamide per os + collyre AINS (\pm anti-inflammatoire stéroïdiens [AIS]) ; 2^e ligne de traitement, injection péri-oculaire ou intravitréenne de stéroïde ; 3^e ligne de traitement : injection intravitréenne anti-VEGF ou sous-cutanée d'anti-TNF- α ou d'IFN- α 2a ou chirurgie (avec pelage de la membrane limitante interne).

L'œdème maculaire cystoïde postopératoire est la conséquence terminale d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne en lien avec des processus inflammatoires per- et postopératoires [1]. Sa prise en charge thérapeutique a évolué au cours de ces quatre dernières décennies avec l'avènement de nouveaux médicaments et approches chirurgicales rendant son traitement de plus en plus efficace [2].

Découverte historique de l'œdème maculaire postopératoire

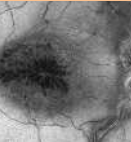
La découverte de l'OM remonte au milieu du XIX^e siècle [3], cependant la première description de l'OM postopératoire n'a été rapportée qu'en 1950 par un ophtalmologiste autrichien Karl Hruby. Il a été le premier à l'indiquer après chirurgie de la cataracte [4]. Trois ans plus tard, Irvine a exposé l'incarcération vitréenne dans la cicatrice cornéenne dans sa publication fondatrice des œdèmes maculaires secondaires à des chirurgies cristalliniennes intra- ou extracapsulaires [5]. Gass a décrit pour sa part, pour la première fois en 1966, l'aspect pétaïoïde en angiographie à la fluorescéine de l'œdème maculaire secondaire à une chirurgie de la cataracte [6].

Physiopathologie de l'œdème maculaire postopératoire et son rôle dans le choix thérapeutique

La rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) induite par l'inflammation post-chirurgicale à l'origine de la rétention de

fluide et de protéines au niveau de la rétine maculaire est à l'origine de l'OM postopératoire. Deux facteurs, le *transforming growth factor β* (TGF- β) et le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), induisent des modifications de la perméabilité, notamment des espaces paracellulaires, et les cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine deviennent susceptibles à des cytokines inflammatoires comme les molécules d'adhésion intercellulaires. Ces différents facteurs interagissent de façon synergique dans la cascade qui conduit à la rupture de l'intégrité de la BHR et semblent impliqués dans l'OM postopératoire [7, 8]. L'inflammation intra-oculaire post-chirurgicale semble plus influencer la BHR que la BHRi. L'implication secondaire de la BHRi peut néanmoins survenir [7]. Le dysfonctionnement de la BHR peut se normaliser spontanément si le stimulus inflammatoire postopératoire est de courte durée. Cependant si l'inflammation persiste, une diffusion de fluide, focale ou diffuse dans les espaces extracellulaires de la rétine, se produit. Dans les cas sévères, l'œdème maculaire évolue vers l'apparition de logettes cystoïdes et/ou un décollement séreux rétinien [9].

L'œdème maculaire secondaire à une chirurgie de la cataracte est la cause la plus fréquente de baisse d'acuité visuelle dans la phase postopératoire [10] avec un œdème maculaire cliniquement significatif ou OMCS (associé à une baisse visuelle) présent chez 1 à 2 % des patients [1]. Un OM infraclinique visible en angiofluorographie est plus fréquent et est rapporté chez environ 20 % des patients opérés de cataracte [11, 12]. Néanmoins ces pourcentages sont sans doute aujourd'hui surestimés au regard des progrès de la chirurgie de la cataracte et notamment avec l'avènement de la phacoémulsification comme gold standard de la chirurgie cristallinienne. L'incidence de l'OM angiographique, 6 semaines après chirurgie par rétinopexie pneumatique et chirurgie par cryo-indentation, est rapportée chez respectivement 11 % et 29 % des patients [13].



Prévention de l'œdème maculaire postopératoire

La prévention de l'OM postopératoire demeure une préoccupation depuis plusieurs décennies. Les premières études sur le sujet ont été conduites en utilisant à la fois les AINS et les stéroïdes [14]. Une méta-analyse des résultats d'études randomisées suggère que les AINS seuls sont bénéfiques comme traitement médical prophylactique de l'OM secondaire à une chirurgie de la cataracte [15], ce que d'autres études ont confirmé par la suite [16, 17]. Une méta-analyse plus récente confirme la supériorité des AINS seuls sur les collyres stéroïdiens dans la prévention de l'OM postopératoire de la cataracte, sans préciser si les AINS sont tous équivalents dans cette prévention [18]. Si tous les AINS en collyre sont prescrits pour prévenir un OM postopératoire, seuls le flurbiprofène et le népafénac (chez le diabétique) ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention du syndrome d'Irvine-Gass. Des études récentes ont qualifié le népafénac comme un agent prometteur pour la prophylaxie de l'OM angiographique permettant une récupération visuelle plus rapide [19–21]. De la même façon, le bronfénac a démontré son efficacité dans la prévention de l'OM postopératoire en supprimant l'inflammation de chambre antérieure et l'épaississement rétinien [22]. Différentes études démontrent une supériorité du traitement par collyre AINS lorsque celui-ci est démarré 24 à 36 heures avant la chirurgie.

D'autres auteurs se sont par ailleurs intéressés à l'effet des injections péri-oculaires de stéroïdes en fin de phacoémulsification. Une injection sous-ténonienne de 40 mg d'acétonide de triamcinolone a démontré une efficacité, en termes de contrôle de l'inflammation post-chirurgie non compliquée de la cataracte et de tolérance, équivalentes à l'instillation de collyre de prednisolone à 1 % [23] ; ces résultats ont été confirmés par une étude plus récente où une injection sous conjonctivale périopératoire d'acétate de bétaméthasone a démontré une efficacité comparable à des collyres stéroïdiens postopératoires pour prévenir l'inflammation et l'OM post-chirurgie de la cataracte [24, 25].

Concernant les patients porteurs d'un OM diabétique, deux études ont porté sur un traitement concomitant par anti-VEGF seul [26] ou combiné à de la triamcinolone au moment de la chirurgie de la cataracte [27]. Ce traitement anti-VEGF, seul ou combiné, permet de prévenir l'augmentation de l'épaisseur maculaire mais plus encore, de réduire l'épaississement maculaire lié à la maculopathie diabétique préopératoire.

Chez des patients diabétiques avec rétinopathie diabétique mais sans OM, des études préliminaires non randomisées semblent indiquer un intérêt à administrer un anti-VEGF pour diminuer le risque d'OM postopératoire de la chirurgie de la cataracte (3,7 % versus 25,9 %) [28, 29], mais ces données préliminaires nécessitent confirmation par des études prospectives randomisées.

Une étude prospective randomisée contre placebo a retrouvé une augmentation significative de l'acuité visuelle après chirurgie vitréorétinienne (vitrectomie pour hémorragie intravitréenne, chirurgie de membrane épitréinienne et chirurgie de trous maculaires) dans le groupe traité par une combinaison collyres AIS + AINS par rapport au groupe AIS + placebo [30].

Traitement de l'œdème maculaire postopératoire

■ TRAITEMENT MÉDICAL

Le traitement de l'OM postopératoire nécessite une approche systématique et graduelle pour prévenir une perte visuelle irréversible [3]. La première ligne de traitement inclut les collyres AINS, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique per os et les corticostéroïdes en collyre. La deuxième ligne de traitement s'appuie sur des injections locales de stéroïdes et la troisième ligne de traitement sur les injections intravitréennes d'anti-VEGF [31] ou les immunomodulateurs [32], voire la chirurgie.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

L'action des AINS est basée sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase qui inhibe la production de prostaglandines, produits de dégradation de l'acide arachidonique [33]. Certains AINS peuvent aussi avoir un effet sur d'autres médiateurs. Le diclofénac, par exemple, inhibe la formation de leucotriènes qui amplifient l'infiltration cellulaire durant la réaction inflammatoire [34]. Les AINS sont aussi impliqués dans le mouvement transmembranaire du chlorure, avec pour conséquence des flux à travers l'épithélium pigmentaire rétinien. Les AINS topiques sont ainsi devenus un traitement clé de la prise en charge postopératoire et inflammatoire de l'œdème maculaire cystoïde (OMC) inflammatoire [35] et leur efficacité clinique a été montrée dans différentes études [36–39].

Deux études en double insu, contre placebo, sans utilisation de corticoïdes, ont montré que le kétorolac 0,5 % en solution ophtalmique, instillé pendant 3 mois, améliore la vision de certains patients présentant un OMC après chirurgie de la cataracte [40, 41]. Une méta-analyse des résultats d'essais contrôlés randomisés a confirmé que les AINS sont bénéfiques comme traitement médical pour les OM chroniques du pseudophaque [15], même si une analyse récente a conclu que cet effet est discutable [18]. D'autres auteurs ont montré que le népafénac était un AINS potentiellement utilisable en prophylaxie mais aussi pour le traitement topique curatif de l'OM du pseudophaque [42].

Les effets secondaires les plus fréquents consécutifs à l'instillation d'AINS topiques comprennent des brûlures passagères, des picotements et une hyperhémie conjonctivale. Les complications moins fréquentes comprennent les kératites ponctuées superficielles, les ulcérations cornéennes épithéliales, la fonte cornéenne, un retard de cicatrisation et, de façon plus rare, une kératolyse infiltrante et ulcérate [33].

INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

Le traitement médical de l'OMC avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) a été proposé pour la première fois par Cox et Bird en 1988 dans une étude comprenant 41 patients avec des OMC d'étiologies variées [43]. Les IAC peuvent moduler la polarité de l'anhydrase carbonique au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien et par voie de conséquence le flux liquidien de la rétine vers la choroïde [44–46].

L'efficacité à long terme des IAC dans l'OMC des uvéites et des pseudophakes a été rapportée par Schilling et al. dans une cohorte de 41 yeux avec un suivi moyen de 3,1 ans. Un taux d'efficacité de 50 % a été observé dans le groupe uvéite au prix

d'une récidive à l'arrêt du traitement chez la moitié des patients. Les sujets restants ont eu besoin de maintenir une dose de 125 à 500 mg par jour pendant une durée moyenne de 2,3 ans [47]. D'autres cas cliniques ont rapporté une efficacité curative des IAC dans le traitement des OM post-chirurgie rétinienne [48, 49]. Certains patients présentant un OMC ayant répondu de façon efficace à l'acétazolamide n'ont pu continuer le traitement en raison d'effets secondaires tels que des nausées, des malaises et des paresthésies des bras et des jambes [46]. La dose initiale habituelle est de 2 fois 250 mg/jour per os et peut être adaptée en fonction des effets cliniques et des effets secondaires. En cas d'administration au long cours des IAC, une surveillance de la fonction rénale devra être réalisée et une supplémentation potassique est recommandée pour pallier une perte potassique urinaire. Il apparaît que certaines personnes développent une tachyphylaxie aux IAC avec pour conséquence une diminution de l'efficacité du traitement après quelque temps [50]. Les raisons de cette tachyphylaxie ne sont pas totalement élucidées mais pourraient être liées à la présence d'anticorps sériques anti-anhydrase carbonique [51].

STÉROÏDES

Les corticostéroïdes inhibent la lipo-oxygénase mais ont aussi une multitude d'autres effets anti-inflammatoires en agissant, notamment, sur l'interleukine 1 et en rétrocontrôlant l'expression du gène VEGF, entraînant une réduction de la perméabilité vasculaire par le biais de différents mécanismes [52]. L'action synergique des stéroïdes associés aux AINS a été démontrée dans le traitement des réactions inflammatoires post-chirurgie de la cataracte dans les années 1990 [53]. Après chirurgie moderne de la cataracte (petite incision, peu d'ultrasons), cette action synergique demeure d'actualité pour des chirurgies de cataracte sur terrains diabétiques ou uvéitiques ; à l'inverse, pour les chirurgies de cataracte liée à l'âge isolée, il n'y a pas de supériorité des stéroïdes sur les AINS ni d'effet synergique pour ce qui est de la réaction inflammatoire post-chirurgicale. Les corticoïdes peuvent aussi être utilisés en association avec les IAC [46] qui augmenteraient la résorption de fluide à travers l'épithélium pigmentaire rétinien [44, 46]. Les corticostéroïdes peuvent être administrés en topique, par injection péri-oculaire ou intravitréenne, per os ou par voie parentérale.

Stéroïdes topiques

Les corticostéroïdes topiques peuvent pénétrer l'épithélium cornéen et atteindre la chambre antérieure. Des complications potentielles de l'utilisation des stéroïdes topiques comprennent une augmentation de la pression intra-oculaire avec glaucome, des cataractes sous-capsulaires postérieures, une exacerbation des infections et des récurrences de kératites herpétiques [54].

Stéroïdes en péri-oculaire (voies sous-conjonctivale ou sous-ténonienne)

Les corticostéroïdes peuvent être administrés sous forme d'injections locales péri-oculaires, ce qui permet de déposer une dose importante de médicament offrant ainsi une libération plus durable et une diminution des effets secondaires systémiques. L'injection peut se faire par voie sous-conjonctivale (0,3 à 0,4 mL) ou par voie sous-ténonienne (1 mL) d'un corticoïde à libération prolongée tel que l'acétonide de triamcinolone. Le choix de l'une ou l'autre des voies péri-oculaires est possible et efficace ; il n'y a pas de données comparatives randomisées entre ces deux voies d'administration. Dans le cas de l'injection sous-ténonienne, il est important que l'injection du médicament ait lieu dans l'espace sous-ténonien le plus postérieur possible. Les effets secondaires de ces voies péri-oculaires comprennent une augmentation de la pression intra-oculaire et la formation de cataracte. Le risque d'augmen-

tation de pression intra-oculaire temporaire après injection sous-conjonctivale ou sous-ténonienne de triamcinolone est de l'ordre de 30 %, mais la plupart des ces hypertonies est contrôlée par un traitement antiglaucomeux local [55]. Seuls 1 % des patients sont à risque de nécessiter une chirurgie antiglaucomeuse.

Stéroïdes en intravitréen

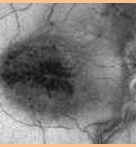
Plusieurs études ont rapporté des résultats positifs dans le traitement de l'œdème inflammatoire grâce aux injections intravitréennes (IVT) de stéroïdes [56]. Des effets secondaires potentiels des IVT regroupent le glaucome, la cataracte et l'endophtalmie. L'implant de polymère biodégradable permettant une libération prolongée de dexaméthasone (Ozurdex®) a montré que les patients atteints d'OMC (associé au diabète, aux occlusions veineuses rétinienne, aux uvéites et en post-chirurgie de cataracte) ont eu une amélioration significative de leur acuité visuelle après avoir été implantés [56]. Ce traitement combine la facilité d'une injection intravitréenne à travers la pars plana, avec une action prolongée allant jusqu'à 3 à 6 mois. L'efficacité et la sécurité de ce nouveau dispositif d'administration ont été étudiées dans l'OMC post-phacoémulsification réfractaire au traitement conventionnel [57] : l'épaisseur maculaire moyenne et la meilleure acuité visuelle corrigée moyenne étaient améliorées après 1 mois de traitement par implant de dexaméthasone, et ce pendant les 6 premiers mois du traitement. D'autres études ont montré des résultats similaires et l'implant de dexaméthasone apparaît comme une alternative thérapeutique efficace et sûre dans le traitement de l'œdème maculaire post-chirurgical, notamment le syndrome d'Irvine-Gass, en première ou deuxième ligne, à la place des injections péri-oculaires de stéroïdes [58–60]. Les implants de dexaméthasone ont non seulement été utilisés avec efficacité pour des OMC post-chirurgie de cataracte, mais aussi pour des OM réfractaires apparaissant après chirurgie combinée de phacoémulsification et vitrectomie pour membrane épitréminienne [61–63]. Un sous-groupe de patients diabétiques avec un OMC postopératoire a également été étudié et l'implant de dexaméthasone apparaît être d'une efficacité équivalente dans la prévention des OMC que ce soit en postopératoire ou dans la prise en charge de l'OM diabétique [64, 65].

Stéroïdes systémiques

Les corticoïdes systémiques peuvent aussi être utilisés dans le traitement des OMC postopératoires et inflammatoires, éventuellement en première intention pour des cas bilatéraux ou pédiatriques, ou pour des cas résistants aux autres traitements [66]. Des doses initiales importantes afin de contrôler le processus inflammatoire, suivies d'une décroissance progressive afin d'éviter les récurrences, sont souvent nécessaires. Des effets secondaires sont fréquemment rencontrés lors de l'administration de corticoïdes systémiques avec notamment des ulcères gastriques, une ostéoporose, un déséquilibre glycémique, une hypertension artérielle, un syndrome cushingoïde et une insuffisance corticotrope. En raison de ces effets secondaires, les corticoïdes oraux ne sont pas utilisés en première ou deuxième intention et doivent être employés avec précaution après une consultation auprès d'un interniste.

AGENTS ANTI-VEGF

Les agents anti-VEGF se sont récemment imposés comme une option thérapeutique prometteuse dans le traitement des OM [67]. Les anti-VEGF inhibent le facteur de croissance vasculaire endothélial, ce qui est non seulement crucial dans le contrôle de la néovascularisation mais aussi dans la réduction de la perméabilité de la BHR [67]. Une étude plus récente a évalué l'efficacité et la sécurité à court terme des injections intravitréennes de bévécizumab pour le traitement des OMC inflammatoires secondaires. Une injection unique intravitréenne de bévécizumab était bien tolérée et associée à une amélioration à



court terme de l'acuité visuelle et une diminution de l'épaisseur rétinienne en OCT chez une proportion importante de patients réfractaires à un traitement conventionnel [68]. Des controverses existent cependant concernant la place exacte des anti-VEGF dans le traitement des OMC postopératoires. Deux études ont posé la problématique de l'injection intravitréenne de bévacizumab dans les OMC postopératoires avec des résultats discordants. Certains auteurs rapportent une amélioration significative de l'acuité visuelle et une diminution de l'épaisseur maculaire [69–71], alors que d'autres auteurs ne trouvent pas d'amélioration [72]. Il est aussi possible d'utiliser des corticoïdes et des anti-VEGF en association pour le traitement des OMC postopératoires après chirurgie de cataracte, en particulier chez les patients diabétiques avec bonne réponse thérapeutique [73]. Les anti-VEGF ne sont de ce fait pas un traitement de première ou de deuxième intention compte tenu des autres traitements à notre disposition et de la brièveté d'effet de ces traitements.

■ TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le rôle de la chirurgie vitréenne dans les œdèmes maculaires postopératoires est de plus en plus clairement défini depuis de nombreuses années [74, 75]. Le traitement chirurgical postopératoire des OMC est indiqué dans deux situations cliniques précises :

- le syndrome de traction vitréomaculaire qui correspond à une situation classique décrite par Irvine ;
- après chirurgie de cataracte compliquée avec rupture capsulaire et chute de fragments cristalliniens.

Dans le premier scénario, l'étude Vitrectomy-Aphakic-Cystoid Macular Edema, une étude multicentrique et prospective de patients ayant un OMC chronique avec aphakie, a montré une amélioration de l'acuité visuelle secondaire à la vitrectomie [76, 77]. Dans une étude portant sur 24 yeux avec un OMC chronique du pseudophake ne répondant pas au traitement médical, Harbour et al. ont réalisé une vitrectomie avec libération des adhérences vitréennes : l'acuité visuelle s'est améliorée chez tous les patients et 71 % d'entre eux ont montré une récupération visuelle postopératoire supérieure ou égale à 3 lignes. Les résultats visuels postopératoires de cette étude n'étaient pas influencés par la durée d'évolution de l'OMC ou l'acuité visuelle préopératoire [78].

D'autres études ont également rapporté une diminution de l'inflammation postopératoire et de l'OMC après vitrectomie pour fragments cristalliniens intravitréens [79, 80]. Une méta-analyse récente a confirmé le fait qu'une vitrectomie, effectuée le jour même, tend à diminuer l'incidence de l'OMC en comparaison à une chirurgie retardée [81]. Une vitrectomie a aussi été réalisée chez des patients sans adhérence vitréenne postérieure en cas de résistance à un traitement médical avec de bons résultats [82]. Les théories expliquant le bénéfice de la vitrectomie dans ces cas comprennent une amélioration temporaire de l'oxygénation de la rétine interne lors du geste, le retrait d'un certain nombre de facteurs de croissance de la cavité vitréenne qui entretiennent l'OM et la possibilité d'utiliser des thérapies pharmacologiques intravitréennes adjuvantes dans le même temps chirurgical, tels que la triamcinolone [83] ou l'implant de dexaméthasone (fig. 11-8). Le pelage de la membrane limitante interne pourrait aussi être indiqué dans ces cas pour améliorer l'OM postopératoire chronique [84], mais aucune étude randomisée n'a, à ce jour, confirmé ou infirmé cela.

■ STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge des OMC postopératoires peut suivre un algorithme (fig. 11-8) qui propose l'utilisation des AINS ± des stéroïdes en collyres 3 à 4 fois par jour. Dans la majorité des cas, ceux-ci peuvent être associés à un traitement systémique par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tel que l'acétazolamide 250 à 500 mg/jour. Dans la majorité des cas, ces traitements de première intention permettent de faire disparaître l'OM. Dans le cas contraire, une injection sous-conjonctivale ou sous-ténonienne de triamcinolone peut être réalisée avec arrêt des collyres cortisonés. La poursuite des AINS et de l'acétazolamide à dose réduite (125–250 mg/jour) pourra être envisagée en parallèle de ce traitement corticoïde en fonction des évolutions objective et subjective.

Par cette approche, plus de 50 % des OMC postopératoires et inflammatoires répondent favorablement (fig. 11-9). Dans les cas réfractaires, d'autres alternatives tels que les IVT d'anti-VEGF, les implants de corticoïdes (dexaméthasone) (fig. 11-10) et la vitrectomie peuvent être pris en considération (fig. 11-11). Enfin, des données d'efficacité de traitement par IFN- α 2a pour des OM postopératoires réfractaires à tout traitement ont été rapportées (fig. 11-12) [85].

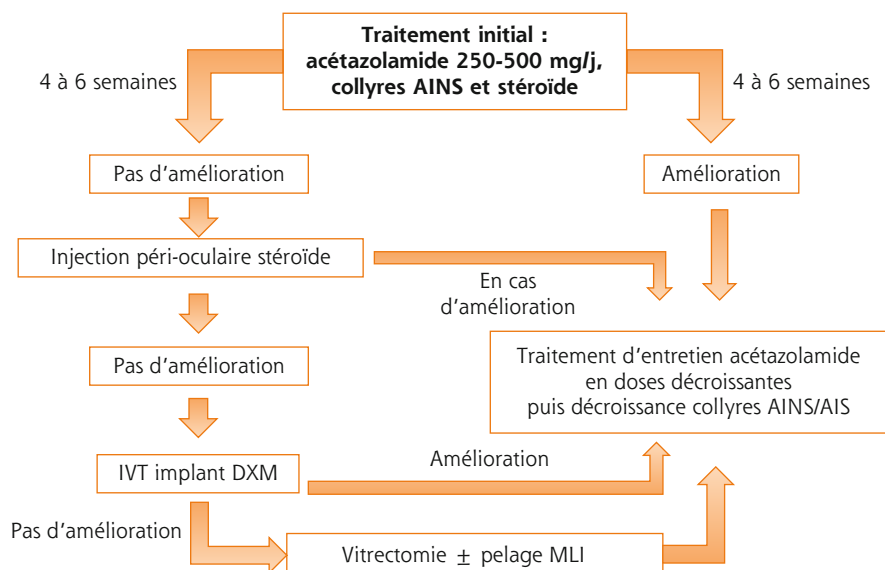


Fig. 11-8 Diagramme décrivant l'algorithme thérapeutique pour un œdème maculaire cystoïde postopératoire non tractionnel.

La dose d'attaque comprend acétazolamide (2 fois 250 mg/j per os), corticoïdes et AINS topiques. En l'absence d'amélioration à 3 semaines, il est effectué une injection sous-ténonienne de triamcinolone. Si le traitement initial est efficace, la posologie peut être diminuée lentement. En cas de non-réponse, une IVT d'Ozurdex® ou d'anti-VEGF peut être réalisée. Une vitrectomie avec éventuellement pelage de la membrane limitante interne peut être réalisée dans les cas récalcitrants. DXM : dexaméthasone ; IVT : injection intravitréenne ; MLI : membrane limitante interne.

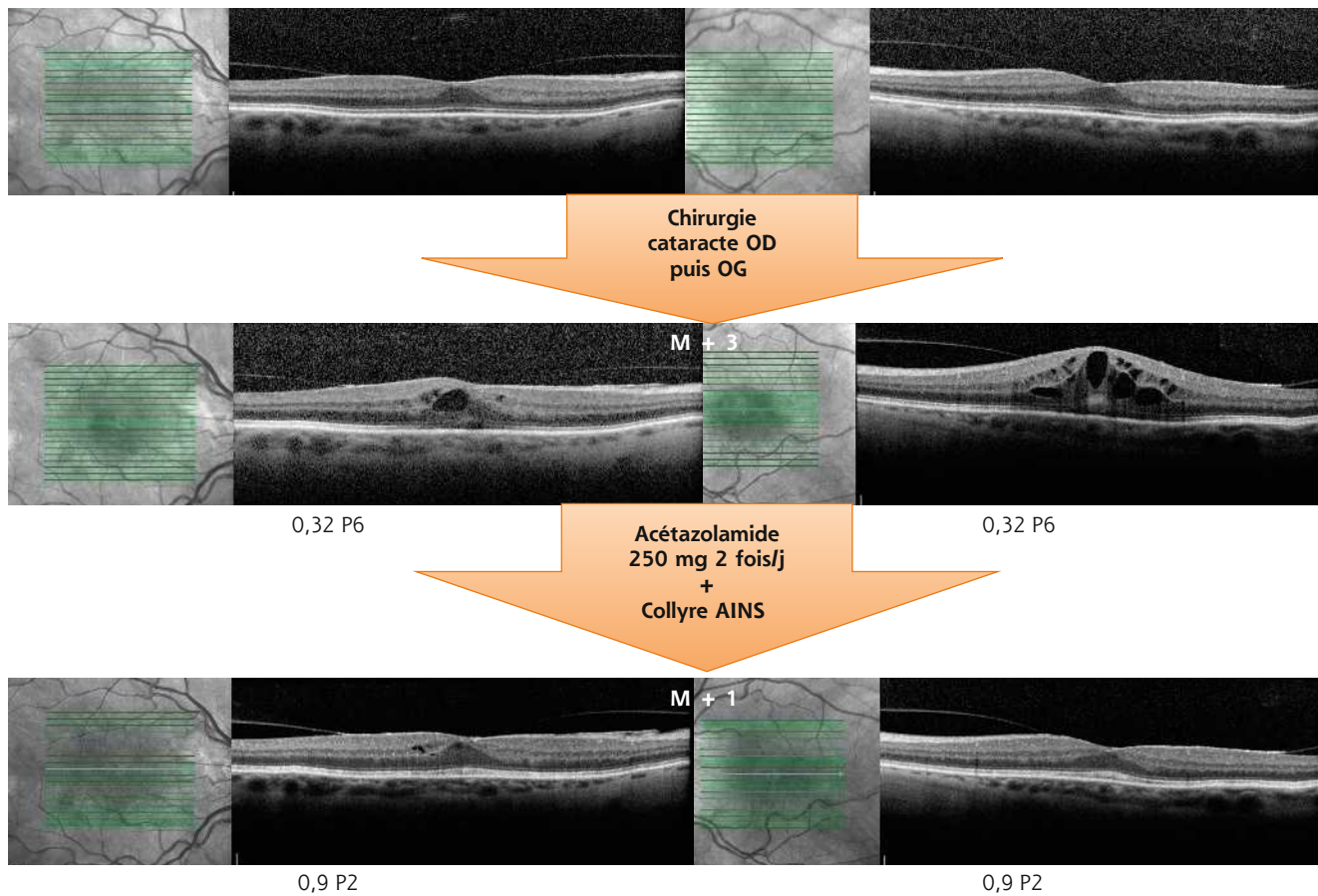


Fig. 11-9 Syndrome d'Irvine-Gass avant et 4 semaines après traitement par acétazolamide (2 fois 250 mg/j) et collyre AINS (4 fois/j). P2 et P6 : Parinaud. (Remerciements au Dr Michel Weber.)

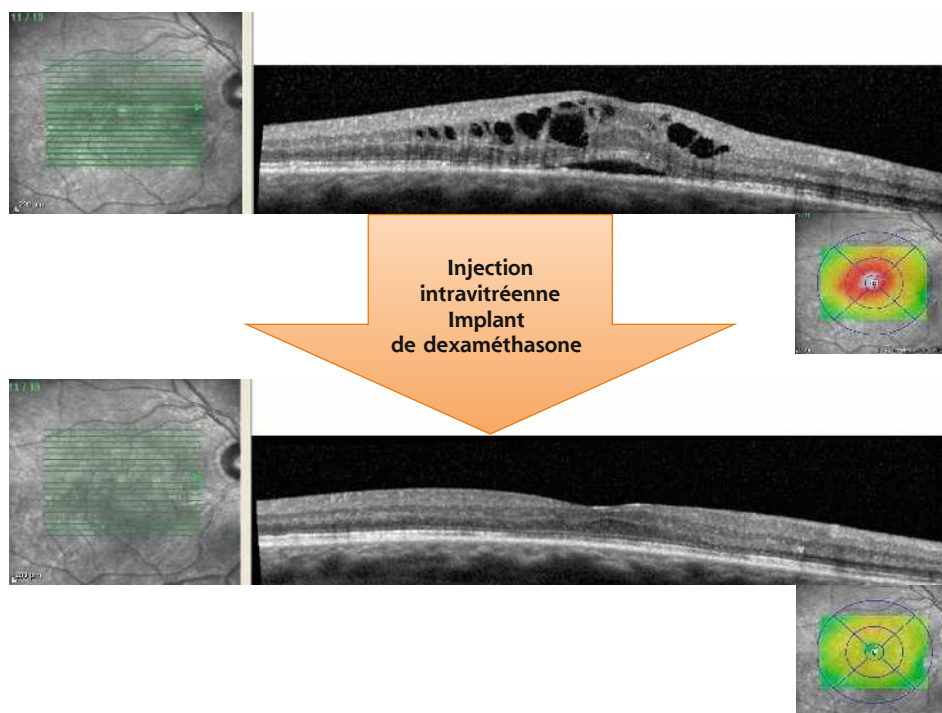


Fig. 11-10 Syndrome d'Irvine-Gass réfractaire au traitement de première intention (acétazolamide + collyre AINS + AIS) traité par IVT d'un implant de dexaméthasone. (Remerciements au Dr Michel Weber.)

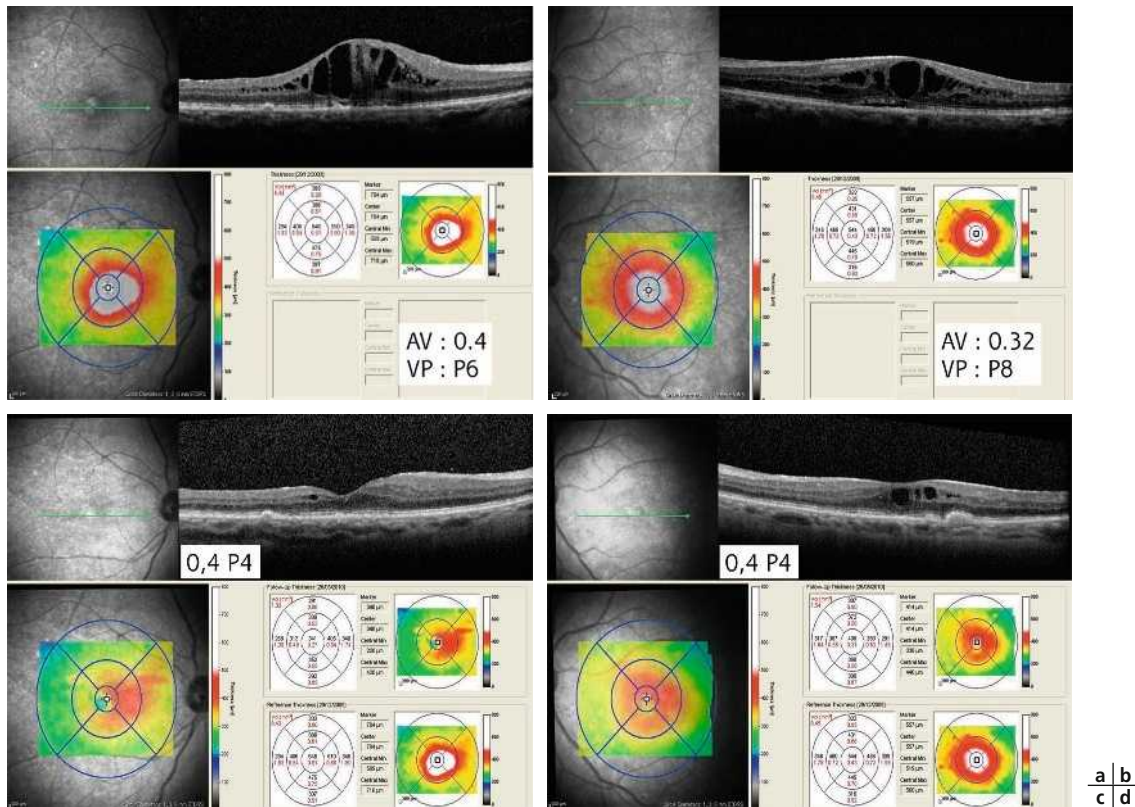


Fig. 11-11 Femme de 65 ans, opérée de la cataracte des deux yeux en 2008, qui a développé un syndrome d'Irvine-Gass bilatéral postopératoire. Ce syndrome d'Irvine-Gass a été réfractaire aux traitements successifs suivants : acétazolamide + collyres AIS et AINS; injection péri-oculaire de stéroïde; vitrectomie + pelage MLI + IVT triamcinolone ODG; nouvelle IVT triamcinolone ODG. Il a finalement été traité par injection sous-cutanée d'IFN- α 2a, 3 MUI, 3 fois/semaine. OCT OD (a) et OG (b) avant traitement par IFN- α 2a. OCT OD (c) et OG (d) 1 mois après d'un traitement par IFN- α 2a. P : Parinaud. (Remerciements au Dr M. Weber.)

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ray S, D'Amico DJ. Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin Ophthalmol* 2002 ; 17 : 167-80.

[2] Guo S, Patel S, Baumrind B, et al. Management of pseudophakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 2015 ; 60 : 123-37.

[3] Wolfensberger TJ. The historical discovery of macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999 ; 97 : 207-16.

[4] Hruby K. Spaltlampenmikroskopie des hinteren Augenabschnittes. Wien-Innsbruck : Urban und Schwarzenberg ; 1950.

[5] Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1953 ; 36 : 499-619.

[6] Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966 ; 76 : 646-61.

[7] Kent D, Vinos SA, Campochiaro PA. Macular oedema : the role of soluble mediators. *Br J Ophthalmol* 2000 ; 84 : 542-5.

[8] Henderson BA, Kim JY, Ament CS, et al. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007 ; 33 : 1550-8.

[9] Wolfensberger T. Makulaödem In : Kampik A, Ed. *Augenärztliche Differentialdiagnose*. Stuttgart : Thieme ; 2000, p. 238-57.

[10] Rossetti L, Autelitano A. Cystoid macular edema following cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2000 ; 11 : 65-72.

[11] Wright PL, Wilkinson CP, Balyeat HD, et al. Angiographic cystoid macular edema after posterior chamber lens implantation. *Arch Ophthalmol* 1988 ; 106 : 740-4.

[12] Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification : relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg* 1999 ; 25 : 1492-7.

[13] Tunc M, Lahey JM, Kearney JJ, et al. Cystoid macular oedema following pneumatic retinopathy vs scleral buckling. *Eye* 2007 ; 21 : 831-4.

[14] Flach AJ, Stegman RC, Graham J, Dickersin K, Kruger LP. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids. A paired-comparison, placebo-controlled double-masked study. *Ophthalmology* 1990 ; 97 : 1253-8.

[15] Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 397-405.

[16] Almeida DR, Johnson D, Hollands H, et al. Effect of prophylactic nonsteroidal antiinflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008 ; 34 : 64-9.

[17] Yilmaz T, Cordero-Coma M, Gallagher MJ. Ketorolac therapy for the prevention of acute pseudophakic cystoid macular edema : a systematic review. *Eye (Lond)* 2012 ; 26 : 252-8.

[18] Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ, et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops : a systematic review. *Ophthalmology*. 2014 ; 121 : 1915-24.

[19] Myiaki K, Ota I, Miyake G, et al. Nepafenac 0.1 % versus fluorometholone 0.1 % for preventing cystoid macular edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011 ; 37 : 1581-8.

[20] Almeida DR, Khan Z, Xing L, et al. Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2012 ; 38 : 1537-43.

[21] Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2012 ; 6 : 1259-69.

[22] Endo N, Kato S, Haruyama K, et al. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular edema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmol* 2010 ; 88 : 896-900.

[23] Paganelli F, Cardillo JA, Melo LA Jr, et al. ; Brazilian Ocular Pharmacology and Pharmaceutical Technology Research Group. A single intraoperative sub-Tenon's capsule triamcinolone acetonide injection for the treatment of post-cataract surgery inflammation. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 2102-8.

[24] Dieleman M, Wubbels RJ, van Kooten-Noordzij M, de Waard PW. Single perioperative subconjunctival steroid depot versus postoperative steroid eyedrops to prevent intraocular inflammation and macular edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2011 ; 37 : 1589-97.

[25] Negi AK, Browning AC, Vernon SA. Single perioperative triamcinolone injection versus standard postoperative steroid drops after uneventful phacoemulsification surgery : Randomized controlled trial. *J Cataract Refract Surg* 2006 ; 32 : 468-74.

[26] Takamura Y, Kubo E, Akagi Y. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 1151-7.

[27] Akinci A, Muftuoglu O, Altinsoy A, Ozkilic E. Phacoemulsification with intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide injection in diabetic patients with clinically significant macular edema and cataract. *Retina* 2011 ; 31 : 755-8.

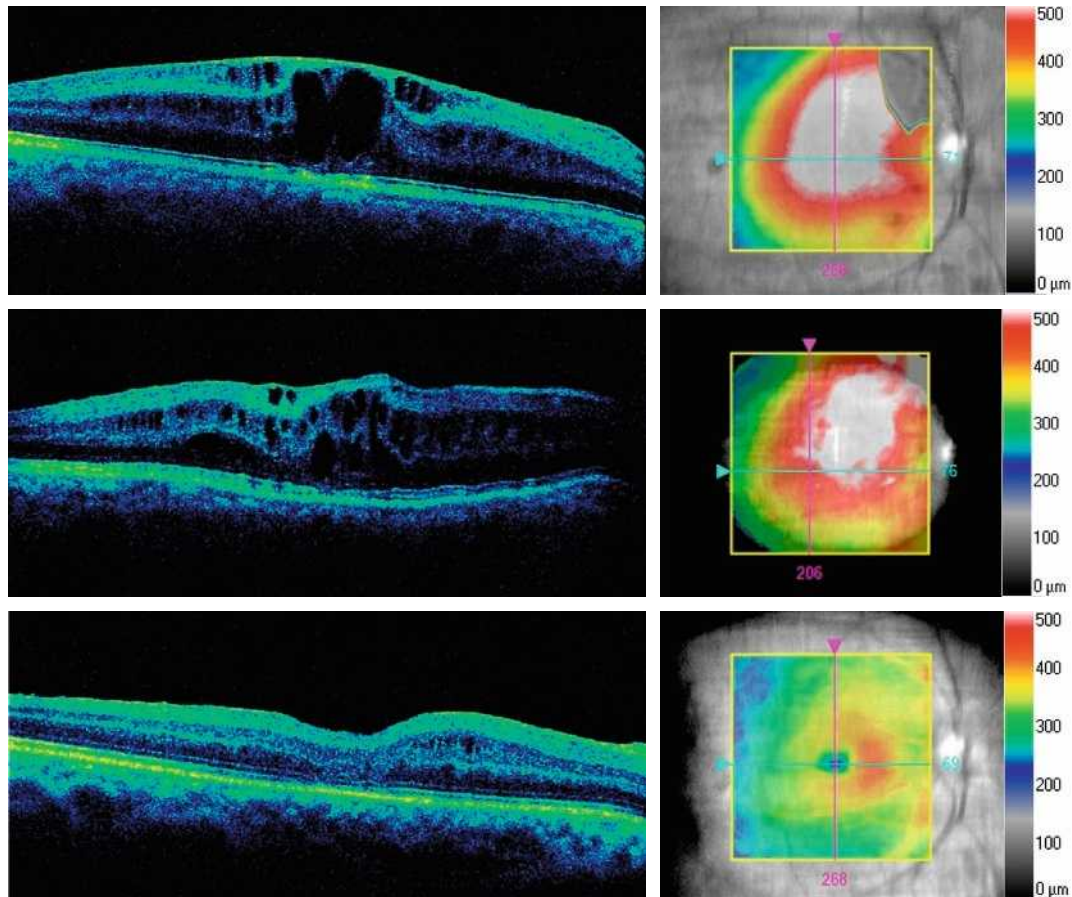
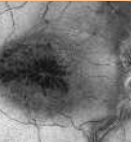


Fig. 11-12 Patient de 29 ans ayant développé un œdème maculaire chronique du pseudophaque après greffe de cornée pour kératocône et phakoémulsification ultérieure.

Malgré un traitement médical complet associant des collyres AINS, des IVT d'anti-VEGF et d'Ozurdex®, l'œdème maculaire ne répond pas et l'épaisseur maculaire centrale atteint 557 μ m, l'acuité visuelle est réduite à 0,05 (a, b). Après une vitrectomie par la pars plana, pelage d'une membrane épirétinienne et injection d'Ozurdex®, l'OMC commence à décroître, passant à 467 μ m à J1 postopératoire (c, d), et la fovéa récupère un profil quasi physiologique avec une épaisseur maculaire centrale à 297 μ m à 21 jours postopératoires (e, f). La vision est remontée à 0,32.

a	b
c	d
e	f

- [28] Udaondo P, Garcia-Pous M, Garcia-Delpech S, et al. Prophylaxis of macular edema with intravitreal ranibizumab in patients with diabetic retinopathy after cataract surgery: a pilot study. *J Ophthalmol* 2011; 2011 : 159436
- [29] Chae JB, Joe SG, Yang SJ, et al. Effect of combined cataract surgery and ranibizumab injection in postoperative macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2014; 34 : 149-56.
- [30] Kim SJ, Lo WR, Hubbard B, et al. Topical ketorolac in vitreoretinal surgery. *Arch Ophthalmol* 2008; 126 : 1203-8.
- [31] Arevalo JF, Maia M, Garcia-Aramis RA, et al. Intravitreal bevacizumab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group results. *Ophthalmology* 2009; 116 : 1481-7.
- [32] Wu L, Arevalo JF, Hernandez-Bogantes E, Roca JA. Intravitreal infliximab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Int Ophthalmol* 2012; 32 : 235-43.
- [33] Colin J. The role of NSAIDs in the management of postoperative ophthalmic inflammation. *Drugs* 2007; 67 : 1291-308.
- [34] Ku EC, Lee W, Kothari HV, Scholer DW. Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade. *Am J Med* 1986; 80 : 18-23.
- [35] Wolfensberger TJ, Herbot CP. Treatment of cystoid macular edema with non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids. *Doc Ophthalmol* 1999; 97 : 381-6.
- [36] Nelson ML, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14 : 39-43.
- [37] Sivaprasad S, Bunce C, Patel N. Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 : CD004239.
- [38] Sivaprasad S, Bunce C, Crosby-Nwaobi R. Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2 : CD004239.
- [39] Rojas B, Zafirakis P, Christen W, et al. Medical treatment of macular edema in patients with uveitis. *Doc Ophthalmol* 1999; 97 : 399-407.
- [40] Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR. Effectiveness of ketorolac tromethamine 0.5 % ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1987; 103 : 479-86.
- [41] Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, et al. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5 % ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol* 1991; 112 : 514-9.
- [42] Zaczek A, Artzen D, Laurell CG, et al. Nepafenac 0.1 % plus dexamethasone 0.1 % versus dexamethasone alone : effect on macular swelling after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40 : 1498-505.
- [43] Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988; 106 : 1190-5.
- [44] Wolfensberger TJ, Chiang RK, Takeuchi A, Marmor MF. Inhibition of membrane-bound carbonic anhydrase enhances subretinal fluid absorption and retinal adhesiveness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238 : 76-80.
- [45] Wolfensberger TJ, Mahieu I, Jarvis-Evans J, et al. Membrane-bound carbonic anhydrase in human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35 : 3401-7.
- [46] Wolfensberger TJ. The role of carbonic anhydrase inhibitors in the management of macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999; 97 : 387-97.
- [47] Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T, et al. Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina* 2005; 25 : 182-8.
- [48] Marmor MF. Hypothesis concerning carbonic anhydrase treatment of cystoid macular edema : example with epiretinal membrane. *Arch Ophthalmol* 1990; 108 : 1524-5.
- [49] Weene LE. Cystoid macular edema after scleral buckling responsive to acetazolamide. *Ann Ophthalmol* 1992; 24 : 423-4.
- [50] Fishman GA, Glenn AM, Gilbert LD. Rebound of macular edema with continued use of methazolamide in patients with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111 : 1640-6.
- [51] Wolfensberger TJ, Aptsiauri N, Godley B, et al. Antiretinal antibodies associated with cystoid macular edema. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000; 216 : 283-5.
- [52] Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res* 2005; 80 : 249-58.
- [53] Othenin-Girard P, Borrut X, Bovey E, et al. Diclofenac-dexamethasone combination in treatment of postoperative inflammation : prospective double-blind study. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200 : 362-6.



- [54] Ciulla TA, Walker JD, Fong DS, Criswell MH. Corticosteroids in posterior segment disease : an update on new delivery systems and new indications. *Curr Opin Ophthalmol* 2004 ; 15 : 211-20.
- [55] Lafranco Dafflon M, Tran VT, Guex-Crosier Y, Herbort CP. Posterior sub-Tenon's steroid injections for the treatment of posterior ocular inflammation : indications, efficacy and side effects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999 ; 237 : 289-95.
- [56] Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema : the past, the present, and the future. *Surv Ophthalmol* 2008 ; 53 : 139-49.
- [57] Dutra Medeiros M, Navarro R, Garcia-Arumí J, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with recalcitrant macular edema resulting from Irvine-Gass syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 ; 54 : 3320-4.
- [58] Bellocq D, Korobelnik JF, Burillon C, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome : the EPISODIC study. *Br J Ophthalmol* 2015 ; 99 : 979-83.
- [59] Furino C, Boscia F, Recchimirzo N, et al. Intravitreal dexamethasone implant for refractory macular edema following uncomplicated phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol* 2014 ; 24 : 387-91.
- [60] Sze AM, Luk FA, Yip TP, et al. Use of intravitreal dexamethasone implant in patients with cataract and macular edema undergoing phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol* 2015 ; 25 : 168-72.
- [61] Furino C, Boscia F, Recchimirzo N, et al. Intravitreal dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to vitrectomy for macular pucker. *Retina* 2014 ; 34 : 1612-6.
- [62] Frisina R, Pinackatt SJ, Sartore M, et al. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 ; 253 : 47-56.
- [63] Romano V, Angi M, Scotti F, et al. Inflammation and macular oedema after pars plana vitrectomy. *Mediators Inflamm* 2013 ; article ID 971758.
- [64] Dang Y, Mu Y, Li L, et al. Comparison of dexamethasone intravitreal implant and intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of pseudophakic cystoid macular edema in diabetic patients. *Drug Des Devel Ther* 2014 ; 8 : 1441-9.
- [65] Khurana RN, Palmer JD, Porco TC, Wieland MR. Dexamethasone intravitreal implant for pseudophakic cystoid macular edema in patients with diabetes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015 ; 46 : 56-61.
- [66] Sijssens KM, Los LI, Rothova A, et al. Long-term ocular complications in aphakic versus pseudophakic eyes of children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* 2010 ; 94 : 1145-9.
- [67] Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2006 ; 26 : 356-7.
- [68] Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 1574-1579e1.
- [69] Arevalo JF, Garcia-Amaris RA, Roca JA, et al. Primary intravitreal bevacizumab for the management of pseudophakic cystoid macular edema : pilot study of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *J Cataract Refract Surg* 2007 ; 33 : 2098-105.
- [70] Arevalo JF, Maia M, Garcia-Amaris RA, et al. ; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Intravitreal bevacizumab for refractory pseudophakic cystoid macular edema : the Pan-American Collaborative Retina Study Group results. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 1481-7.
- [71] Barone A, Russo V, Prascina F, Delle Noci N. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2009 ; 29 : 33-7.
- [72] Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2008 ; 34 : 70-5.
- [73] Akinci A, Muftuoglu O, Altinsoy A, et al. Phacoemulsification with intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide injection in diabetic patients with clinically significant macular edema and cataract. *Retina* 2011 ; 31 : 755-8.
- [74] Aylward GW. The place of vitreoretinal surgery in the treatment of macular oedema. *Doc Ophthalmol* 1999 ; 97 : 433-8.
- [75] Radetzky S, Walter P, Fauser S, et al. Visual outcome of patients with macular edema after pars plana vitrectomy and indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004 ; 242 : 273-8.
- [76] Fung WE. The national, prospective, randomized vitrectomy study for chronic aphakic cystoid macular edema. Progress report and comparison between the control and non-randomized groups. *Surv Ophthalmol* 1984 ; 28 Suppl : 569-75.
- [77] Fung WE. Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema. Results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation. *Ophthalmology* 1985 ; 92 : 1102-11.
- [78] Harbour JW, Smiddy WE, Rubsamen PE, et al. Pars plana vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 120 : 302-7.
- [79] Margherio RR, Margherio AR, Pendergast SD, et al. Vitrectomy for retained lens fragments after phacoemulsification. *Ophthalmology* 1997 ; 104 : 1426-32.
- [80] Rossetti A, Doro D. Retained intravitreal lens fragments after phacoemulsification : complications and visual outcome in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *J Cataract Refract Surg* 2002 ; 28 : 310-5.
- [81] Vanner EA, Stewart MW. Vitrectomy timing for retained lens fragments after surgery for age-related cataracts : a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2011 Sep ; 152 : 345-57.
- [82] Pendergast SD, Margherio RR, Williams GA, Cox MS Jr. Vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1999 ; 128 : 317-23.
- [83] Konstantinidis L, Berquiga M, Beknazar E, Wolfensberger TJ. Anatomic and functional outcome after 23-gauge vitrectomy, peeling, and intravitreal triamcinolone for idiopathic macular epiretinal membrane. *Retina* 2009 ; 29 : 1119-27.
- [84] Peyman GA, Canakis C, Livir-Rallatos C, et al. The effect of internal limiting membrane peeling on chronic recalcitrant pseudophakic cystoid macular edema : a report of two cases. *Am J Ophthalmol* 2002 ; 133 : 571-2.
- [85] Deuter CM, Gelissen F, Stubiger N, et al. Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha : a report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm* 2011 ; 19 : 216-8.

4 – SYNTHÈSE ET ALGORITHME DU TRAITEMENT DES ŒDÈMES MACULAIRES POSTOPÉRATOIRES

M. WEBER

L'essentiel

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent le principal traitement à visées préventive et curative de l'œdème maculaire (OM) postopératoire.
- L'analyse des facteurs de risque présentés par le patient définit la place des AINS dans la prescription encadrant le geste chirurgical.
- Les stéroïdes locaux, locorégionaux et parfois systémiques peuvent constituer un traitement intéressant en association aux AINS dans le traitement des OM postopératoires.

Les OM postopératoires, décrits depuis 1950, peuvent survenir après chirurgie de la cataracte, prenant alors le nom de syndrome d'Irvine-Gass, ou après n'importe quelle autre chirurgie endoculaire. Leur reconnaissance a été grandement facilitée par l'OCT.

L'évolution des techniques chirurgicales au cours de ces dernières décennies s'est traduite par des gestes de moins en moins traumatisants et, par voie de conséquence, des inflammations postopératoires de plus en plus limitées.

La diminution du risque d'OM postopératoire avec baisse d'acuité visuelle est la conséquence directe de ces progrès chirurgicaux, notamment après chirurgie non compliquée d'une cataracte liée à l'âge isolée (1 à 2 %). Pour autant, ce risque faible ne doit pas minimiser les bénéfices des collyres AINS dans la prévention de ces OM. Il ne doit pas d'avantage masquer le risque d'environ 10 % d'OM postopératoire après chirurgie de cataracte chez un patient diabétique ou après chirurgie d'un décollement de rétine. Dans de telles circonstances, il est souhaitable de réaliser un traitement préventif par AINS en complément du traitement par stéroïdes et cela pendant une durée d'au moins 2 à 3 mois. Une telle attitude, validée pour la prévention de l'OM chez le diabétique après chirurgie de la cataracte, se doit probablement d'être appliquée à la chirurgie vitréorétinienne même si elle n'est pas encore validée par la littérature.

Il est par ailleurs essentiel de reconnaître et traiter un OM diabétique, vasculaire ou inflammatoire avant toute chirurgie endoculaire pour éviter sa pérennisation ou son aggravation après chirurgie.

Il est fort probable qu'un traitement préventif d'un OM postopératoire, chez un patient porteur d'une rétinopathie diabétique mais sans œdème maculaire diabétique, par IVT (que ce soit par anti-VEGF ou une autre modalité thérapeutique) devienne un jour une recommandation de pratique courante, dès lors qu'il aura été validé par un essai randomisé de haut niveau de preuve scientifique.

Le traitement préventif dépendra de la chirurgie et surtout du terrain (fig. 11-13) :

– dans le cas d'une *chirurgie de la cataracte liée à l'âge isolée sans atteinte ou antécédent d'une maladie oculaire ou générale à répercussion oculaire* : les collyres AINS sont la référence, initiés si possible 48 heures avant la chirurgie et poursuivis pendant 15 jours

à 4 semaines. Les corticoïdes, bien que largement prescrits, ne sont pas utiles, car ils ne sont pas supérieurs aux AINS pour diminuer l'inflammation postopératoire et sont nettement inférieurs aux AINS pour prévenir un syndrome d'Irvine-Gass. Ce traitement par AINS seul, pourtant préconisé dès 1995 par une conférence de consensus de la Société française d'ophtalmologie (SFO) sur la chirurgie de la cataracte, n'est toujours pas le traitement de référence en France. La Société danoise d'ophtalmologie vient d'avaliser ce traitement par AINS seul dans ses recommandations. Il y a fort à parier que d'autres sociétés savantes suivront la même démarche, compte tenu des données scientifiques de haut de niveau de preuve abondant dans ce choix ;

– dans le cas d'une *chirurgie de la cataracte survenant chez un sujet jeune, chez un patient diabétique ou sur un œil porteur (ou aux antécédents) d'uvéïte, de sclérite ou d'occlusion veineuse*, le traitement reste basé sur une association de collyres stéroïdiens et AINS parfois associés à une reprise (ou à un renforcement) d'un traitement stéroïdien systémique notamment chez le patient avec uvéïte ou sclérite active ou ancienne. Chez le patient diabétique, compte tenu d'un risque élevé de syndrome d'Irvine-Gass (environ 10 %), il est recommandé de poursuivre le traitement AINS pendant 2 à 3 mois ;

– dans le cas de la *chirurgie rétinienne (chirurgie maculaire ou chirurgie de décollement de rétine)*, il n'y a aucune préconisation particulière. Un traitement par collyre stéroïdien (associé à une antibiothérapie pendant 7 jours) est habituellement prescrit pendant 1 mois. Bien qu'aucun AINS n'ait d'AMM dans cette indication, des éléments cliniques plaident en faveur de leur usage à côté des stéroïdes.

Le *traitement curatif* d'un œdème postopératoire, quelle que soit la chirurgie concernée, pourra reposer sur l'algorithme de traitement proposé dans la figure 11-14.

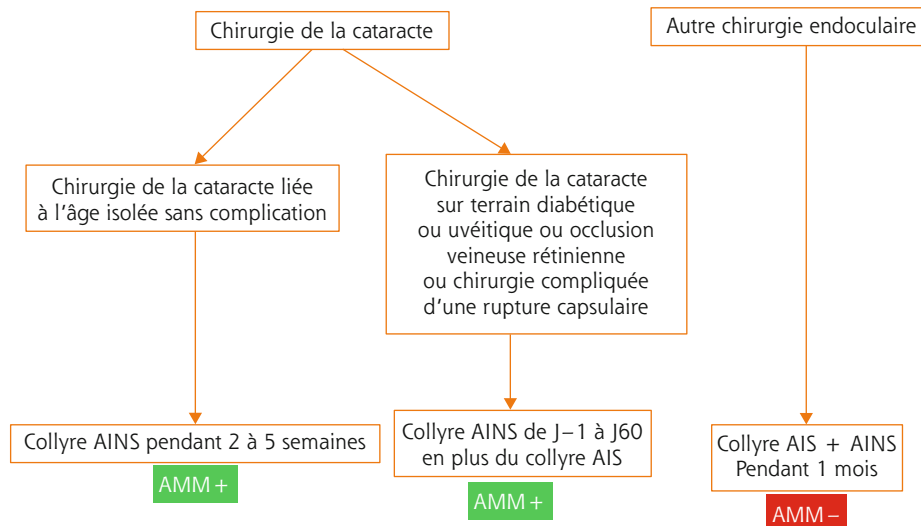


Fig. 11-13 Traitement préventif d'un œdème maculaire postopératoire.

Si tous les collyres AINS ont démontré un bénéfice dans la prévention d'un syndrome d'Irvine-Gass, seuls deux collyres ont une AMM dans cette indication : le flurbiprofène (chirurgie de la cataracte : 6 fois/j pendant 5 semaines) et le népafénac (chirurgie de la cataracte chez le diabétique : 3 fois/j de J-1 à J60).

Œdème maculaire postopératoire (dont syndrome d'Irvine-Gass)

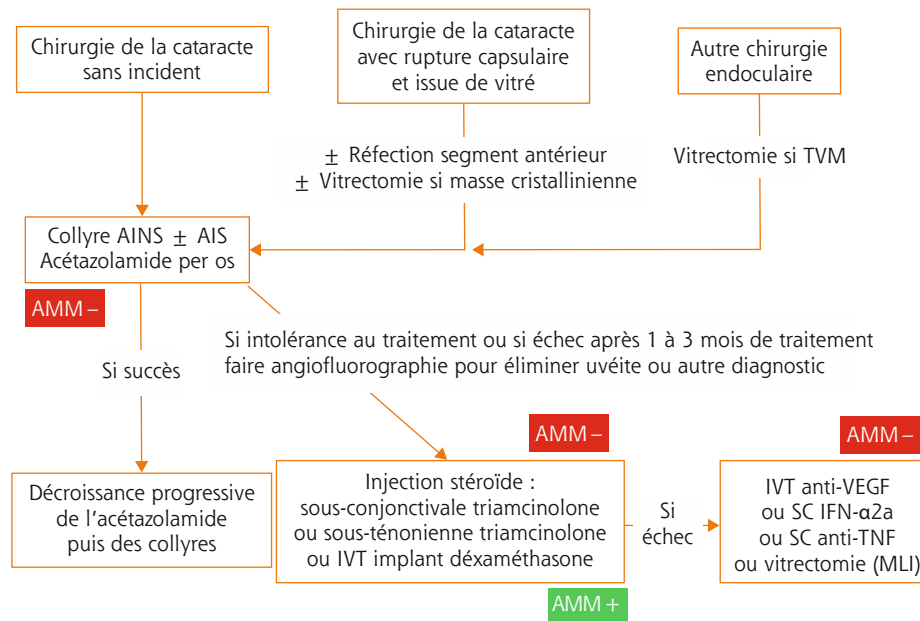


Fig. 11-14 Traitement curatif d'un œdème maculaire postopératoire.

IFN : interféron ; IVT : injection intravitréenne ; MLI : membrane limitante interne ; SC : sous-cutané ; TVM : traction vitréomaculaire.

Œdème maculaire et DMLA

COORDONNÉ PAR J.-F. KOROBELNIK

1 – ŒDÈME INTRARÉTINIEN ET SOULÈVEMENT RÉTINIEN DANS LA DMLA EXSUDATIVE

O. SEMOUN, M. SROUR, E.-H. SOUIED

L'essentiel

- L'activité néovasculaire dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge s'accompagne de phénomènes exsudatifs, à l'origine d'une modification de l'architecture rétinienne et d'une altération de la fonction visuelle.
- L'imagerie multimodale joue un rôle crucial dans le diagnostic étiologique, l'indication thérapeutique, le suivi, l'évaluation de l'efficacité des traitements, et l'élimination des diagnostics différentiels.
- L'imagerie multimodale permet de différencier les néovaisseaux choroïdiens de type 1 (ou « occultes » ou sous-épithéliaux), de type 2 (ou « visibles » ou pré-épithéliaux), de type 3 (anastomoses chorioretiniennes ou proliférations angiomateuses rétiniennes) et les vasculopathies polypoïdales.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative est caractérisée par le développement d'une structure néovasculaire d'origine choroïdienne. Dans les anastomoses chorioretiniennes (ACR) ou néovaisseaux choroïdiens (NVC) de type 3, l'origine choroïdienne ou rétinienne de cette prolifération vasculaire reste l'objet d'une controverse.

Le NVC croît en moyenne de 10 $\mu\text{m}/24 \text{ h}$ [1], et est responsable de phénomènes dits « exsudatifs », en libérant du fluide ou du sang sous la rétine neurosensorielle et en son sein. Cette exsudation entraîne des modifications de l'architecture rétinienne ainsi que des altérations rapidement progressives de la fonction visuelle, ce qui en fait une urgence thérapeutique.

L'imagerie maculaire joue un rôle crucial dans le diagnostic, le suivi et le traitement des patients atteints de DMLA. La classification des formes cliniques repose en grande partie sur cette imagerie, en particulier sur l'angiographie à la fluorescéine (AF) et l'examen en tomographie à cohérence optique (*spectral-domain optical coherence tomography* ou SD-OCT). Les récents progrès technologiques ont permis une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette affection, en offrant un large éventail de techniques d'imagerie. Nous décrivons différentes modalités

d'imagerie courante et leurs caractéristiques selon les formes cliniques observées, en insistant sur la traduction iconographique de l'exsudation occasionnée. L'imagerie « normale » maculaire est illustrée sur la figure 12-1.

Photographies du fond d'œil

Les photographies en couleurs du fond d'œil sont des éléments utiles pour le dépistage, l'identification et la surveillance des différentes formes de DMLA ou ses précurseurs comme les *drusen*, les migrations de pigment ou les altérations de l'épithélium pigmentaire (EP) rétinien. Certaines classifications de la DMLA, ainsi que des échelles de gravité sont basées sur un classement normalisé des photographies du fond d'œil [2]. En outre, l'analyse précise des lésions peut souvent orienter vers un diagnostic étiologique, qui sera ensuite confirmé par d'autres examens. Des clichés monochromatiques peuvent également être effectués

pour apprécier la présence d'un soulèvement des vaisseaux rétinien, témoin d'un décollement séreux rétinien ou d'un œdème maculaire. Ils permettent également de visualiser un saignement, en offrant un contraste accru donnant une bonne visualisation des vaisseaux capillaires de la rétine et donc des très petites hémorragies.

Le mode MultiColor™ a été développé pour le Spectralis® SD-OCT (Heidelberg Engineering). Les clichés MultiColor™ sont composés de la superposition de trois images monochromatiques acquises simultanément en temps réel à une longueur d'onde spécifique grâce à un ophtalmoscope à balayage laser confocal (*confocal scanning laser ophthalmoscopy* [cSLO]) de réflectance bleue (486 nm), verte (518 nm) et infrarouge (815 nm). Un moyennage automatique minimise les artefacts. Cependant, cette technique d'imagerie avec des pseudo-couleurs est relativement nouvelle

et un recul plus important sera nécessaire pour définir sa place (fig. 12-1).

I Imagerie infrarouge

L'imagerie infrarouge (IR) est une méthode *in vivo* non invasive (fig. 12-1). Bien que très fréquemment réalisée en pratique, cette imagerie dans la DMLA est mal documentée dans la littérature. L'étude des clichés IR (820 nm) des NVC de type 2 a montré la présence d'un anneau blanchâtre entourant un noyau central sombre [3]. Les bords de cet anneau correspondent à la zone de diffusion au temps tardif de l'AF, et à la zone noire entourant la membrane néovasculaire à la phase précoce (fig. 12-2a).

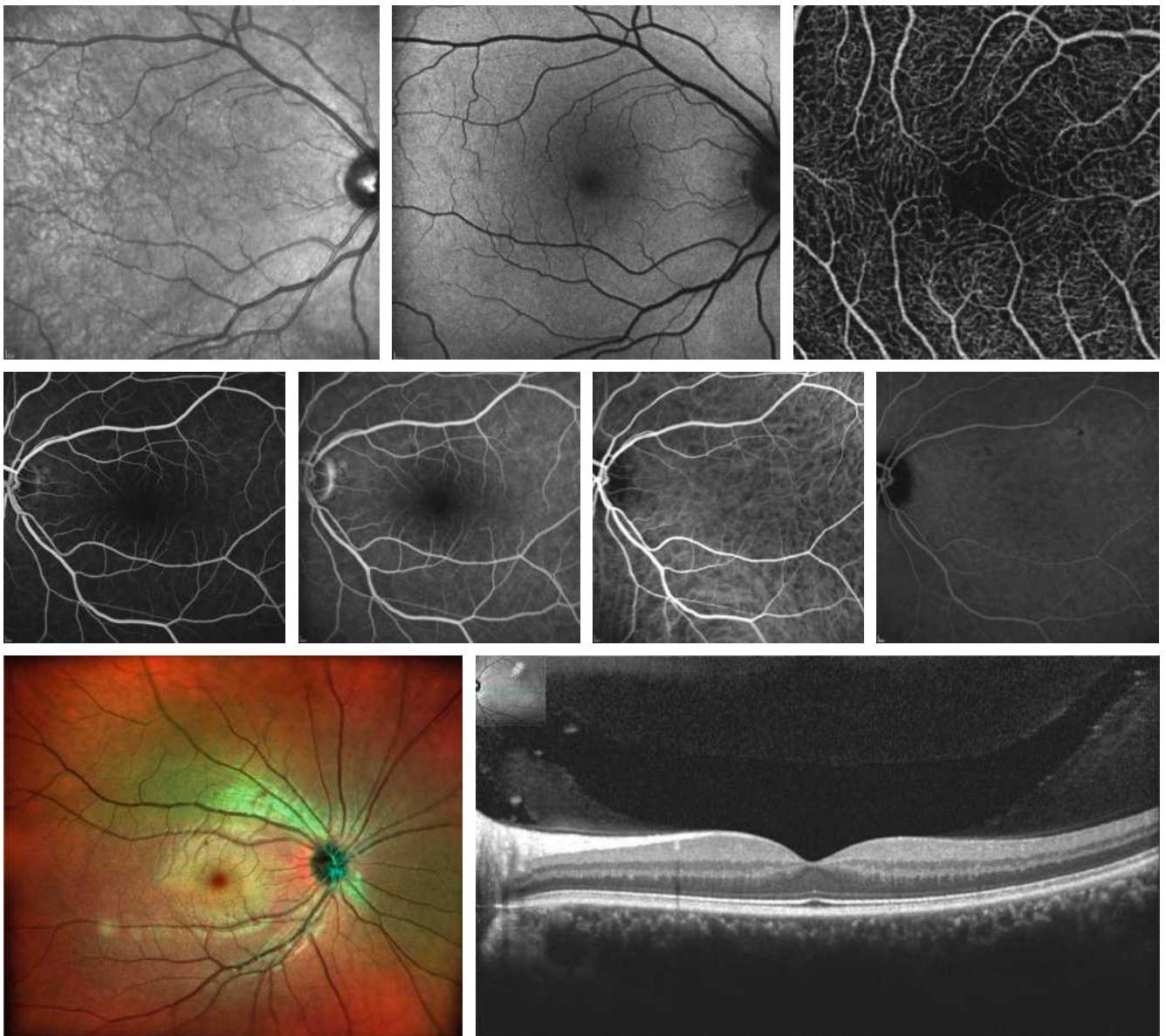


Fig. 12-1 Imagerie normale.

a. Cliché infrarouge. b. Autofluorescence du fond d'œil. c. Cliché angio-OCT au niveau rétinien superficiel. d. Angiographie à la fluorescéine au temps précoce. e. Angiographie à la fluorescéine au temps tardif. f. Angiographie en ICG au temps précoce. g. Angiographie en ICG au temps tardif. h. Cliché MultiColor™. i. SD-OCT.

(Remerciements aux Dr A. Georges, F. Lalloum et A. Miere.)

a	b	c
d	e	f
g	h	i

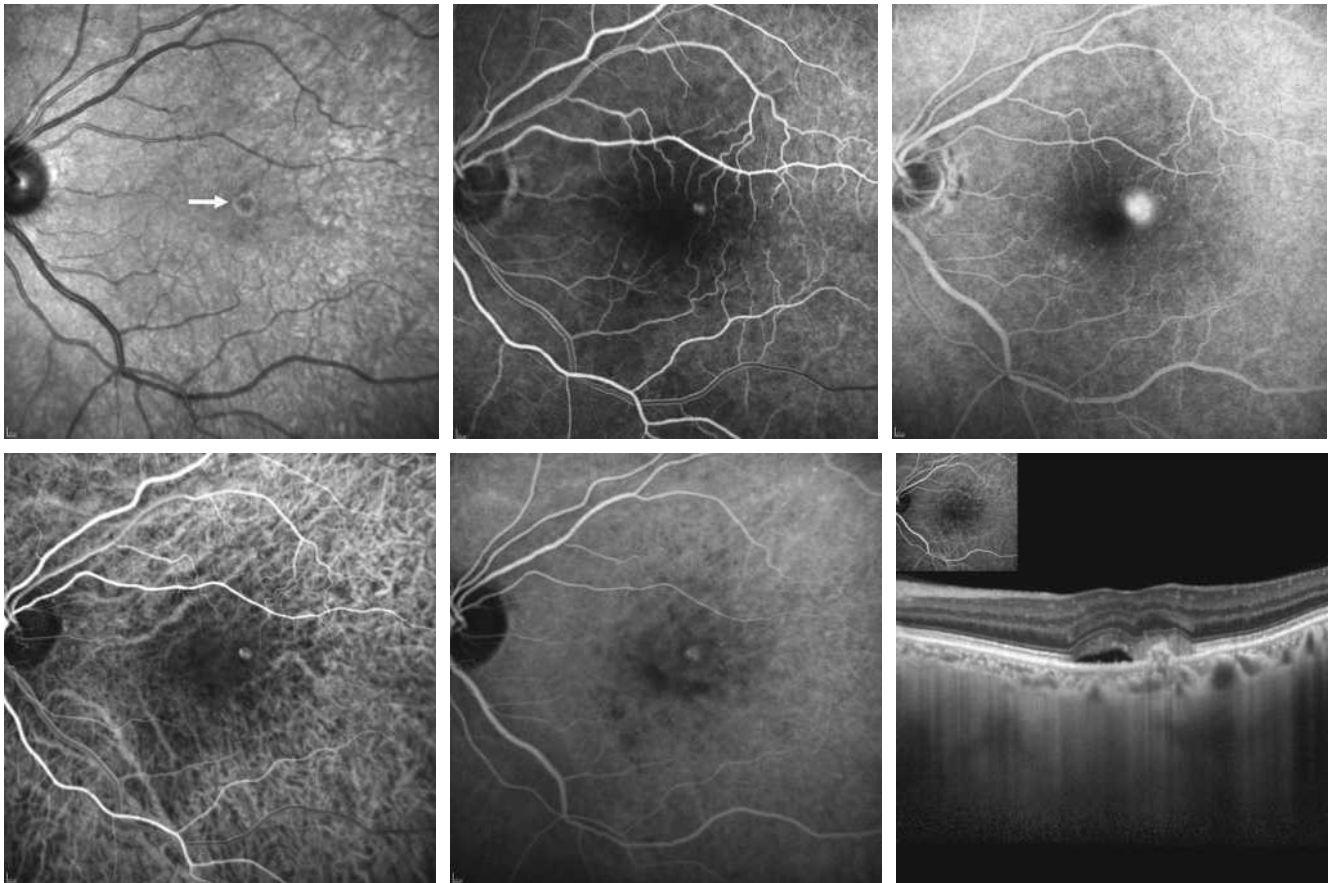


Fig. 12-2 Néovaisseaux visibles ou de type 2.

a. Cliché infrarouge : le néovaisseau apparaît comme un anneau hyper-réfléctif blanchâtre avec un noyau central sombre. b. Cliché précoce en angiographie à la fluorescéine : image hyperfluorescente précoce temporofovéolaire. c. Cliché tardif en angiographie à la fluorescéine : diffusion progressive du colorant. d. Cliché précoce en ICGA : image hyperfluorescente bien définie correspondant aux néovaisseaux. e. Cliché tardif en ICGA : la fluorescence tend à diminuer avec le temps, par effet *wash-out*. f. SD-OCT : lésion sous-rétinienne réfléctive, au-dessus de l'EP, qui semble correspondre au complexe néovasculaire, associé à fluide sous-rétinien (ou DSR).

a	b	c
d	e	f

Autofluorescence du fond d'œil

L'autofluorescence du fond d'œil (*fundus autofluorescence* [FAF]) est une méthode basée sur les propriétés et la distribution de la lipofuscine, produit par la dégradation des segments externes des photorécepteurs qui s'accumulent dans l'EP (voir chapitre 5.2). L'excitation de la lipofuscine se produit de 300 à 500 nm de longueur d'onde, avec une émission à 620–630 nm [4]. Le FAF peut être obtenu en utilisant soit le cSLO soit un rétinophotographe classique (fig. 12-1b) [5]. L'intensité de l'autofluorescence est comparée au signal d'arrière-plan homogène et peut être soit augmentée (hyper-autofluorescence) soit diminuée (hypo-autofluorescence). L'hyper-autofluorescence peut résulter d'une augmentation de la lipofuscine dans l'EP ou de dépôt de matériel extracellulaire sous l'EP (*drusen*, dystrophie vitelliforme). L'hypo-autofluorescence est généralement la conséquence d'une diminution ou d'une absence de cellules de l'EP. L'atrophie de l'EP apparaît comme une zone sombre délimitée [6]. Les saignements récents apparaissent sombres en raison de phénomènes de masquage. Le FAF peut être proposé dans la DMLA exsudative, afin de détecter et suivre une atrophie de l'EP associée ou la présence de matériel. Un œdème chronique ou une exsudation chronique peut résulter en une hyper-autofluorescence d'allure gravitationnelle en FAF.

Angiographie à la fluorescéine

Depuis plusieurs décennies, l'AF demeure le gold standard pour l'imagerie des DMLA lors du diagnostic initial (voir chapitre 5.2). Le diagnostic d'activité des NVC est basé sur la diffusion du colorant, au cours de la séquence angiographique, définie par l'augmentation de la taille et de l'intensité de la fluorescence dans le temps, avec des limites floues aux temps tardifs. L'AF est un outil essentiel pour l'évaluation initiale des NVC. Elle peut être utile pour apprécier la réponse thérapeutique, car la disparition des diffusions peut indiquer la régression ou l'inactivation des NVC, tandis que de nouvelles diffusions suggèrent une récurrence.

La classification des formes de DMLA est historiquement fondée sur les caractéristiques et la topographie de la diffusion en AF (tableau 12-1). Les NVC « visibles » de type 2 ou « pré-épithéliaux » se présentent comme une hyperfluorescence bien délimitée correspondant à la membrane néovasculaire aux temps précoces de l'angiographie. Les phases tardives sont marquées par une diffusion progressive du colorant à partir de cette lésion (fig. 12-2b et c). Les NVC occultes de type 1 ou « sous-épithéliaux » se présentent comme une hyperfluorescence mal définie hétérogène (*pin points*) au niveau de l'EP dès la phase précoce, avec des diffusions tardives (fig. 12-3). Les NVC

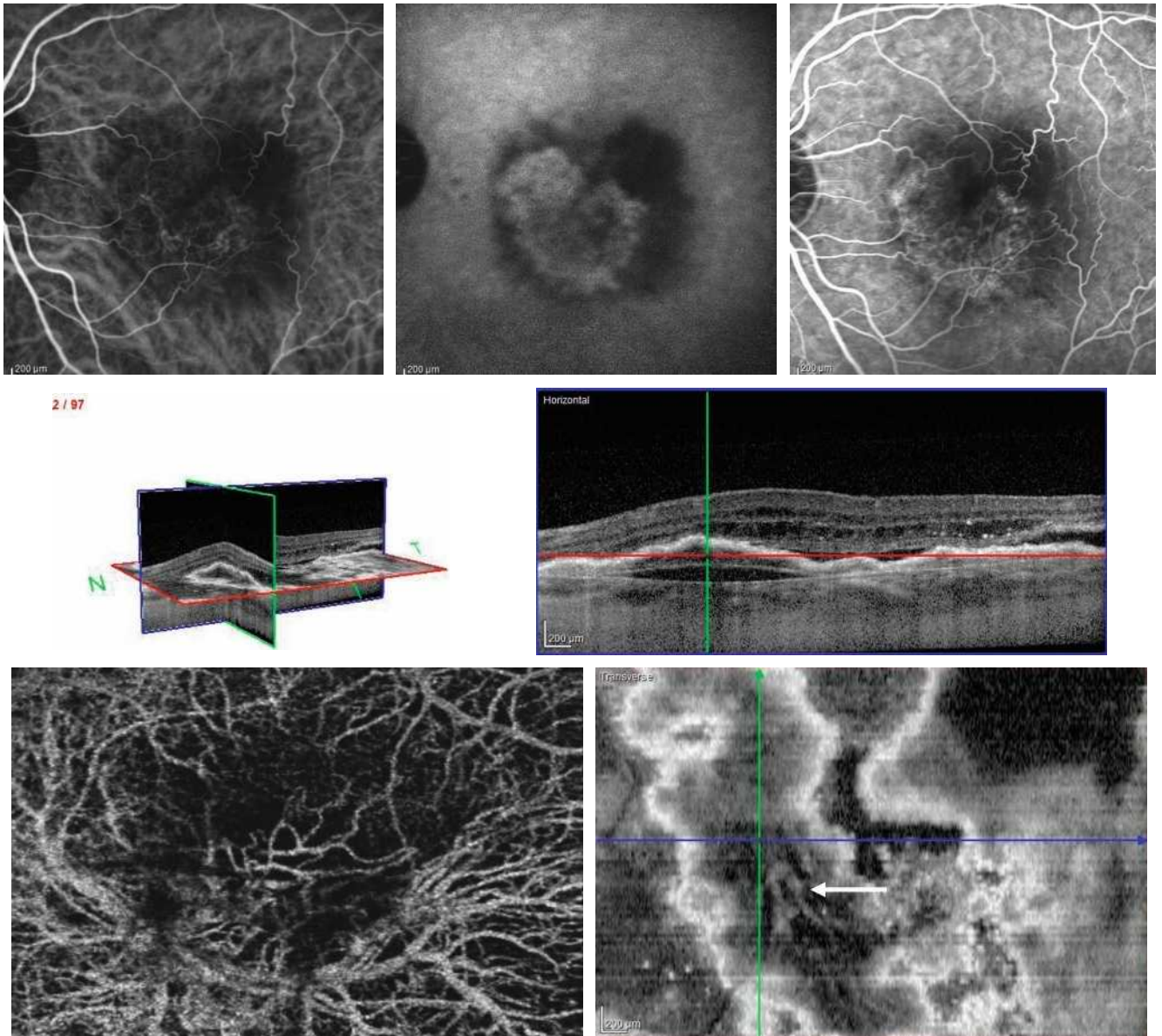


Fig. 12-3 Neovaisseaux occultes ou de type 1.

a. Temps précoce de ICGA : visualisation du réseau néovasculaire choroïdien, sous la forme d'une ramification hyperfluorescente dans la région maculaire. b. Temps tardif de l'ICGA : visualisation de la totalité de la membrane néovasculaire choroïdienne (plaque hyperfluorescente tardive) au sein d'un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEP) fibrovasculaire (hypofluorescent). c. Temps moyen de l'angiographie à la fluorescéine : hyperfluorescence hétérogène (*pin points*) avec diffusion. d. EDI-SD-OCT B-scan (N pour nasal et T pour temporal). DEP associée à des kystes intrarétiniens et accumulation de liquide sous-rétinien. e. Exemple de néovaisseaux de type 1 en angio-OCT au niveau choriocapillaire : visualisation du réseau vasculaire occulte sans injection de produit de contraste. f. EDI-OCT « en face » : visualisation de la structure interne hyper-réfléctive ramifiée au sein du DEP, correspondant aux néovaisseaux de type 1 (flèche). Le réseau est clairement visible, associé à l'accumulation de liquide sous-rétinien sombre, entourant le DEP. (Remerciement au Dr F. Coscas.)

a	b	c
d	e	f

anciens peuvent parfois donner un aspect d'œdème maculaire cystoïde. Les NVC sont appelés *predominantly classic* ou *minimally classic*, selon que les lésions visibles pré-épithéliales sont majoritaires ou non. Un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) est souvent associé. Dans le cadre de la DMLA exsudative, l'œdème maculaire peut présenter soit un aspect diffus, soit un aspect cystoïde, souvent associé à des néovaisseaux de type 1.

La classification des décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) est également basée sur l'AF. Les DEP séreux sont définis

par un remplissage rapide, progressif et uniforme de la lésion sans diffusion [7]. Les DEP fibrovasculaires sont caractérisés par une élévation irrégulière de l'EP avec une hyperfluorescence dans les 2 minutes suivant l'injection et la persistance de la coloration ou d'une diffusion au temps tardif [8]. Ils sont associés aux NVC occultes. Les DEP drusenoïdes résultent de l'élargissement progressif et de la confluence de *drusen* séreux. Ils sont caractérisés par une coloration progressive et irrégulière de l'espace sous l'EP, sans diffusion [9]. Dans la vasculopathie polypoidale choroïdienne (VPC), une hyperfluorescence arrondie unique ou multiple, cen-



Tableau 12-1 – Caractéristiques en angiographie à la fluorescéine des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA.

Type de lésions	Ancienne dénomination	Aspect angiographique
NVC type 1	NVC occultes, sous-épithéliaux	Hyperfluorescence précoce mal définie hétérogène (<i>pin points</i>) au niveau de l'EP, avec des diffusions tardives
NVC type 2	NVC visibles, préépithéliaux	Hyperfluorescence précoce bien délimitée correspondant à la membrane néovasculaire avec diffusion progressive du colorant à partir de cette lésion
NV type 3	Anastomose chorioretinienne ou prolifération angiomateuse rétinienne	<i>Hot spot</i> caractérisé par une petite hyperfluorescence intense au temps moyen à proximité d'un vaisseau rétinien et diffusion tardive
DEP séreux		Remplissage rapide, progressif et uniforme de la lésion sans diffusion
DEP fibrovasculaires		Élévation irrégulière de l'EP avec une hyperfluorescence dans les 2 minutes suivant l'injection, et persistance de la coloration ou d'une diffusion au temps tardif
DEP drusenoïdes		Coloration progressive et irrégulière de l'espace sous l'EP, sans diffusion
VPC		Hyperfluorescence arrondie unique ou multiple, centrale ou péripapillaire, souvent avec diffusion. Un petit réseau choroïdien anormal peut être vu près des lésions au temps précoce

DEP : décollement de l'épithélium pigmentaire ; EP : épithélium pigmentaire ; NVC : néovaisseaux choroïdiens ; VPC : vasculopathie polypoïdale choroïdienne.

trale ou péripapillaire peut être notée, souvent avec diffusion. Un petit réseau choroïdien anormal peut être vu près des lésions au temps précoce. Cependant, des hémorragies peuvent masquer ces images (fig. 12-4). Dans les NVC de type 3, encore nommés anastomose chorioretinienne (ACR) ou prolifération angiomateuse réti-

nienne (RAP), un *hot spot* est généralement visible, caractérisé par une petite hyperfluorescence intense au temps moyen à proximité d'un vaisseau rétinien, avec diffusion tardive (fig. 12-5). Parfois, un *hot spot* peut correspondre à une VPC ou à des NVC occultes focaux [10].

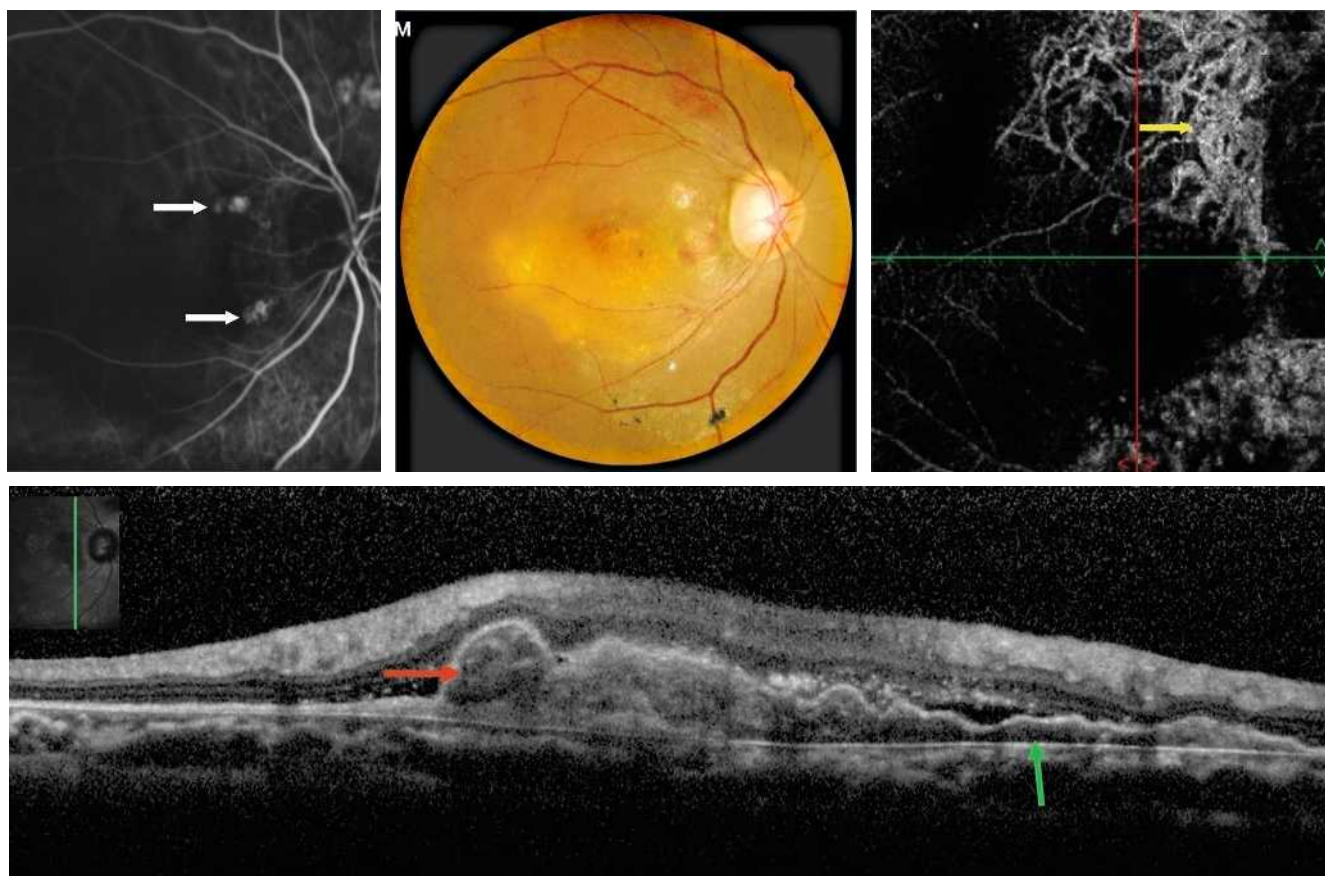


Fig. 12-4 Vasculopathie polypoïdale choroïdienne.

a. Angiographie en ICG au temps moyen mettant en évidence des hyperfluorescences multiples arrondies péripapillaires (flèches blanches). b. Photographie du fond d'œil. c. SD-OCT : image hyper-réfléctive arrondie en arrière de l'EP, correspondant au polype (flèche rouge), accolée à un DEP irrégulier correspondant au réseau choroïdien anormal (flèche verte). d. Aspect en angio-OCT permettant une visualisation facilitée du réseau choroïdien anormal (flèche jaune) ou *branching network*.

a | b | d
c

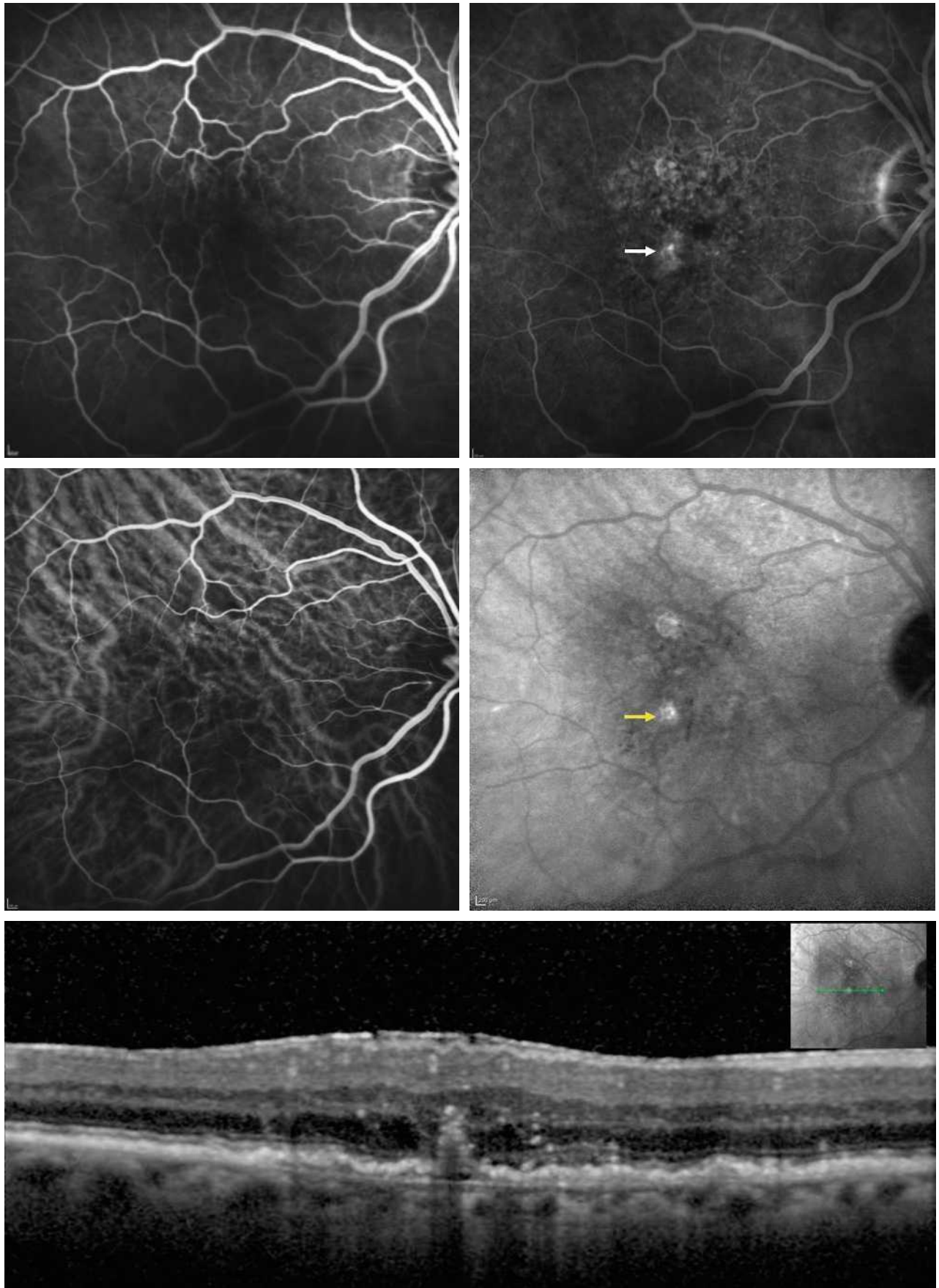


Fig. 12-5 Anastomose chorioretinienne ou néovaisseau de type 3.

a. Temps précoce de l'angiographie à la fluorescéine. b. Temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine. Hyperfluorescence ponctiforme ou *hot spot* (flèche blanche) au sein d'une hyperfluorescence hétérogène par effet fenêtre lié aux altérations de l'épithélium pigmenté. c. Temps précoce de l'ICG. d. Temps tardif de l'ICG. Le *hot spot* est mieux défini (flèche jaune). e. SD-OCT. Coupe passant par le *hot spot* visualisant l'anastomose avec *kissing sign*, ou signe de l'entonnoir, et logettes œdémateuses au sein de la rétine neurosensorielle.

a	b
c	d
e	



Angiographie au vert d'indocyanine

L'angiographie au vert d'indocyanine (*indocyanine green angiography* [ICGA]) est un outil complémentaire pour le diagnostic et le suivi des DMLA néovasculaires en s'affranchissant de la barrière de l'EP. L'ICGA offre une imagerie de qualité de la choroïde et de la choriocapillaire. Le dispositif d'acquisition peut être couplé à un cSLO, afin d'obtenir simultanément une AF et une ICGA en mode confocal. L'ICGA permet de visualiser l'ensemble de la membrane néovasculaire choroïdienne de type 1, les néovaisseaux de type 3 et la VPC.

Les NVC de type 2 sont souvent visualisés dès les temps précoces sous la forme d'un réseau néovasculaire hyperfluorescent (fig. 12-2d et e). Cette fluorescence a généralement tendance à disparaître par la suite (*wash-out*), parfois une zone hyperfluorescente reste présente. Sur les clichés tardifs, les vaisseaux rétinien apparaissent sombres (image inversée).

Les NVC de type 1 peuvent souvent être visualisés dès les premiers clichés de l'ICGA et se présentent comme une image hyperfluorescente aux temps tardifs (plaque tardive, fig. 12-3a et b).

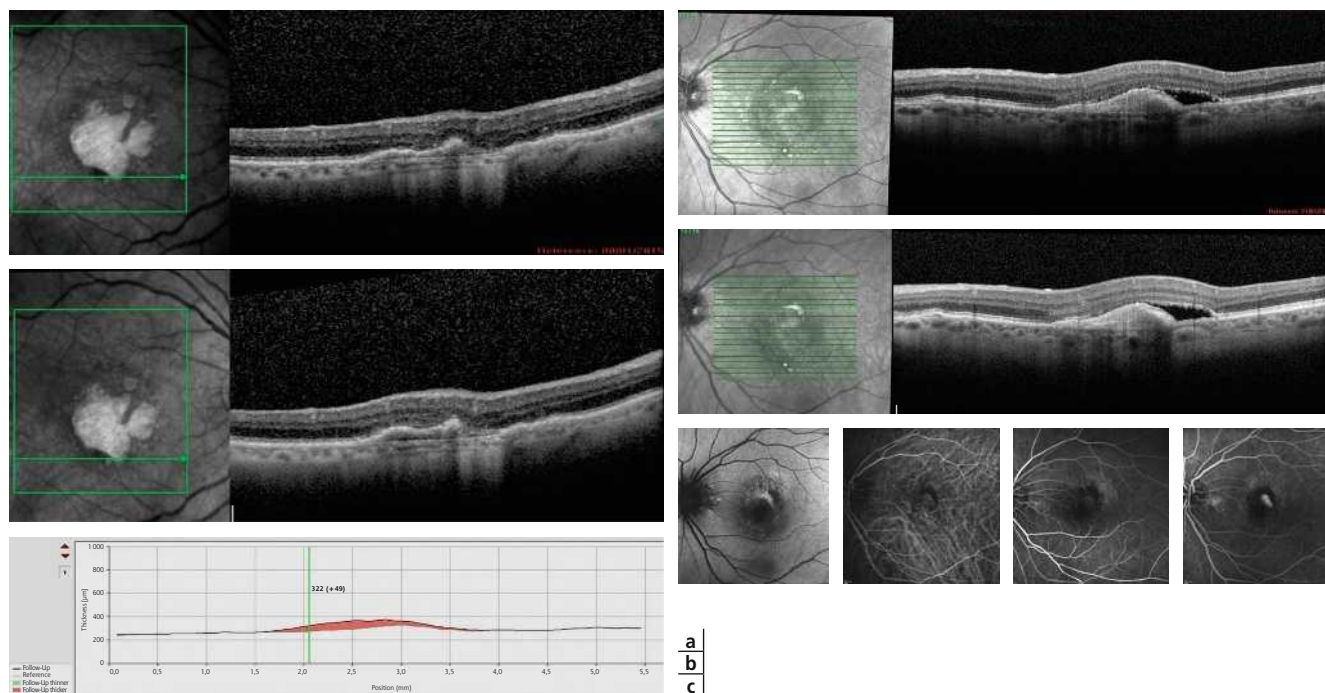
Les néovaisseaux de type 3 sont caractérisés par une hyperfluorescence intense focale ou *hot spot* (fig. 12-5c et d) [10].

Typiquement, la VPC apparaît comme une hyperfluorescence arrondie, unique ou multiple, à proximité du nerf optique ou de la fovéa [10]. Un réseau de ramification et de dilatation au niveau des extrémités du réseau vasculaire choroïdien est souvent visible, il s'agit du réseau choroïdien anormal nourricier ou *branching network* (fig. 12-4a).

Tomographie par cohérence optique

La tomographie par cohérence optique (OCT) est un outil primordial pour le diagnostic et le traitement des patients. Toutefois, l'OCT seule ne suffit pas à faire la distinction entre les différentes formes cliniques lors du diagnostic. Une approche multimodale est plus appropriée. La réponse thérapeutique étant liée en partie à la résorption du liquide intra- ou sous-rétinien, une évaluation minutieuse des coupes OCT est nécessaire au fil du temps. Les comparaisons de l'épaisseur et des modifications de la morphologie maculaire dans le temps permettent d'évaluer cette réponse. Certains appareils ont une fonction *follow-up*, qui permet de suivre l'épaisseur de la rétine à un endroit précis dans le temps (fig. 12-6).

- L'activité néovasculaire peut avoir plusieurs manifestations en OCT [11] :
- la manifestation la plus précoce est un épaissement rétinien diffus, sans logettes (fig. 12-6a) ;
 - le liquide sous-rétinien, ou décollement séreux rétinien (DSR), se présente comme un espace sombre virtuel entre la rétine et l'EP. Récemment, il a été démontré que ce DSR pouvait se manifester précocement sous la forme d'une hyper-réflexivité grise à bords flous, surmontant l'EP (fig. 12-7a) [12]. Ce « gris » doit être



d
e
f | g | h | i

a
b
c

Fig. 12-6 Importance du suivi dans le temps.

a. SD-OCT d'un patient suivi pour des néovaisseaux choroïdiens compliquant une DMLA atrophique, sans signes d'exsudation. b. Même patient, 1 mois plus tard. Une analyse fine permet de mettre en évidence un épaissement neurorétinien au-dessus du DEP, signe précoce de récurrence exsudative. c. Cet épaissement est mis en évidence par la fonction *follow-up* qui permet de chiffrer précisément cet épaissement. d. SD-OCT chez un patient présentant un DEP associé à une lame hyporéflexive au-dessus de l'EP que l'on pourrait attribuer à une DSR, et donc à une exsudation. e. Même patient, 1 mois plus tard, sans traitement. L'aspect est identique. Il s'agissait en réalité d'une lésion vitelliforme, la lame hyporéflexive correspondant à du matériel fragmenté, sans indication thérapeutique. f. Autofluorescence chez ce patient, retrouvant une hyper-autofluorescence du matériel. g. Angiographie à la fluorescéine au temps précoce. h. Angiographie à la fluorescéine au temps moyen. i. Angiographie à la fluorescéine au temps tardif. Il existe une simple coloration de la lésion sans diffusion.

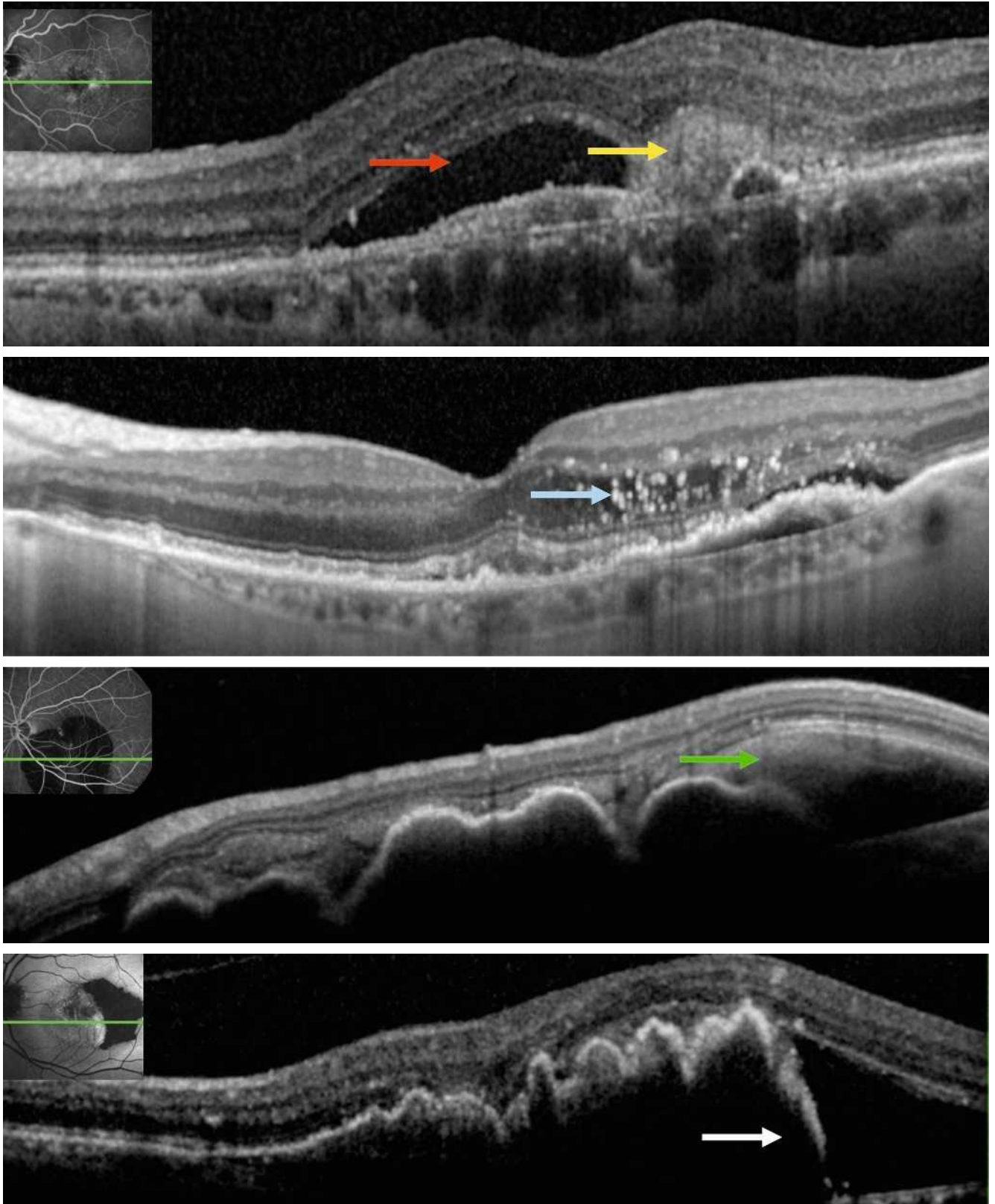


Fig. 12-7 Différentes hyper-réflexivités en OCT.

a. Décollement séreux rétinien « gris » (flèche jaune), surmontant un épaissement rétinien, à différencier du DSR classique noir (flèche rouge).
 b. Points hyper-réflexifs (flèche bleue). c. Hémorragie sous-rétinienne (flèche verte). d. Déchirure de l'épithélium pigmentaire (flèche blanche), avec DEP enroulé et hyper-réflexivité sous l'EP correspondant aux néovaisseaux sous-épithéliaux.

a
b
c
d



considéré comme un signe exsudatif ou d'activité néovasculaire et constitue une indication thérapeutique. Il faut néanmoins le différencier des autres hyper-réflexivités surmontant l'EP comme les accumulations de matériel des lésions vitelliformes ou les hémorragies (fig. 12-6e et 12-7c). Souvent, une altération de la zone ellipsoïde est associée aux phénomènes exsudatifs ;

- l'exsudation intrarétinienne peut se traduire par des logettes rondes et sombres dans les couches rétinienne ;

- des points hyper-réflexifs peuvent être visualisés, souvent dans la rétine externe et pourraient correspondre à des processus inflammatoires (fig. 12-7b) ;

- le DEP est caractérisé par une élévation de l'EP. Sa présence peut signaler l'existence de NVC occultes quiescents [13] ;

- l'OCT montre les *drusen* comme des élévations de réflectivité et de taille variables de l'EP. Les *pseudo-drusen* réticulés sont identifiés sous la forme de zones hyper-réflexives granulaires entre l'EP et la jonction segment interne–segment externe [14]. Les *drusen* séreux peuvent confluer et donner naissance à un DEP drusenoïde, de forme irrégulière. En revanche, les DEP séreux sont une élévation lisse et régulière de l'EP, au contenu hyporéflexif et en forme de dôme. Les DEP fibrovasculaires sont des élévations plus irrégulières, au contenu de réflectivité moyenne, séparées par des bandes hyporéflexives (fig. 12-3d). Les déchirures de l'EP sont caractérisées par une discontinuité au sein d'un large DEP dont le bord libre est souvent enroulé créant un aspect ondulé du DEP (fig. 12-7d) ;

- les NVC de type 3 sont décrits comme une érosion ou petite élévation de l'EP, un signe de volet ou, plus tardivement, une

image en forme d'entonnoir focal de l'EP (*kissing sign*), accompagné de liquide sous- et intrarétinien (fig. 12-5e) [15]. Une élévation localisée de l'EP, avec une altération focale de l'EP et des photorécepteurs, associée à un amincissement de la plexiforme externe, pourrait être un précurseur des ACR [16] ;

- dans la VPC, le réseau choroïdien anormal donne une faible élévation irrégulière de l'EP, alors que les polypes apparaissent comme des protubérances plus nettes, « en ogives » souvent associées à des phénomènes exsudatifs (fig. 12-4c) ;

- les tubulations rétinienne apparaissent comme des espaces hyporéflexifs ovoïdes en réseau, entourés d'une fine bande hyper-réflexive dans la couche nucléaire externe. Ces lésions accompagnent communément une fibrose sous-rétinienne ou une atrophie (fig. 12-8) ;

- les kystes dégénératifs, ou logettes dégénératives, apparaissent comme des images hyporéflexives de forme géométrique à limite nette, stable dans le temps, qu'il faut différencier des logettes exsudatives, plus rondes et sensibles aux anti-VEGF [17]. Ces tubulations et kystes ne font pas l'objet d'une indication thérapeutique.

Dernièrement, le développement de l'*enhanced depth imaging-optical coherence tomography* (EDI-OCT) a permis une meilleure visualisation de la choroïde, avec une définition accrue des couches profondes rétinienne. Une nouvelle approche de l'OCT, appelée « en face », combine l'EDI-OCT avec une analyse transversale. Ainsi par exemple, l'analyse « en face » des NVC de type 1 révèle le trajet hyper-réflexif du réseau néovasculaire occulte au sein d'un DEP hyporéflexif (voir fig. 12-3f) [18]. L'angio-OCT permet une

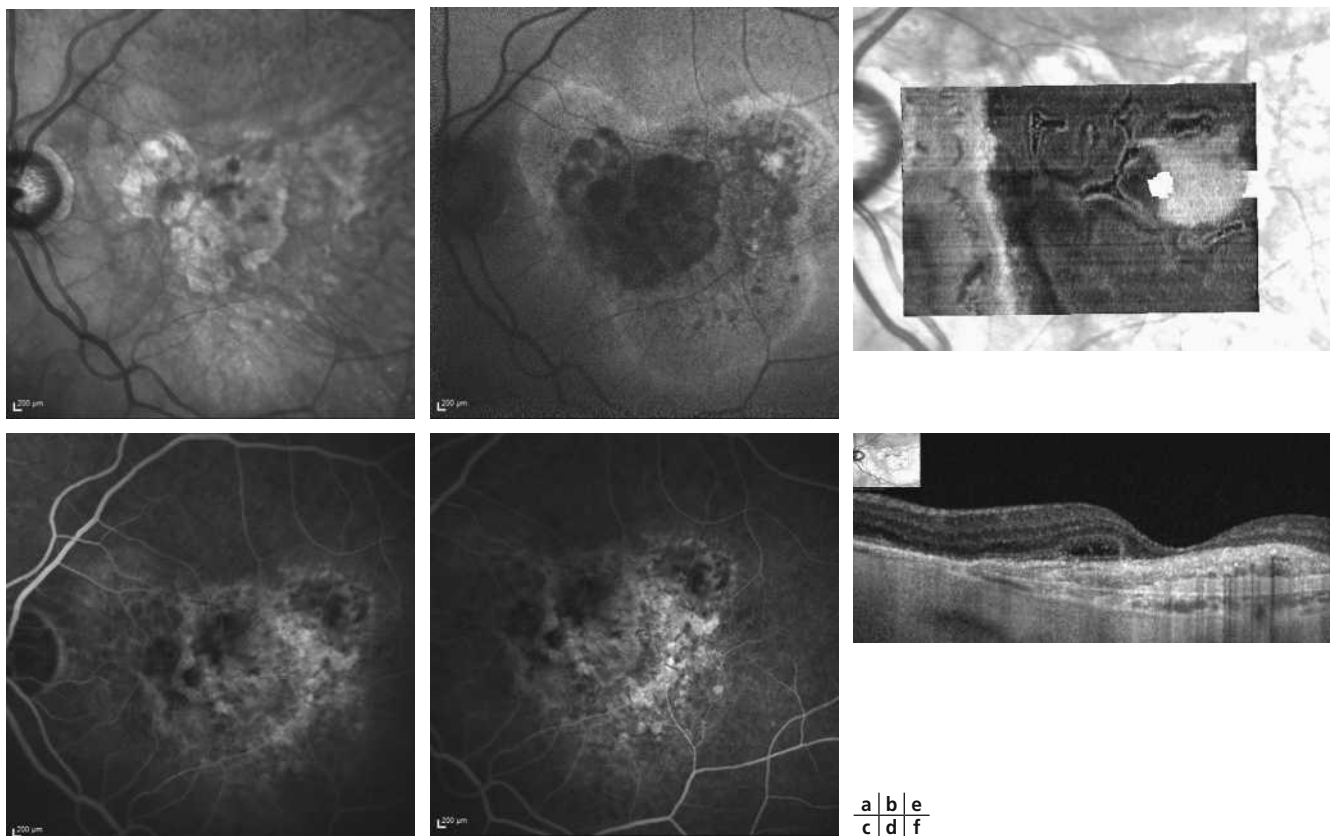


Fig. 12-8 Tubulations rétinienne associées à une lésion fibro-atrophique chronique.

a. Cliché en infrarouge. b. Cliché en autofluorescence. c. Cliché au temps précoce de l'angiographie fluorescéinique (AF). d. Cliché au temps tardif de l'AF. e. OCT « en face » montrant l'aspect dendritique de ces tubulations. f. SD-OCT : tubulation rétinienne apparaissant comme une lésion ovale hyporéflexive de la rétine externe, entourée d'une bande hyper-réflexive.

visualisation des vaisseaux et néovaisseaux sans injection, grâce à une technologie analysant les flux vasculaires (voir fig. 12-1c, 12-3e et 12-4d).

Conclusion

L'activité néovasculaire dans la DMLA exsudative est idéalement appréciée par une approche multimodale pour un diagnostic étiologique le plus précis possible et l'élimination des diagnostics différentiels. Cette activité se traduit par la présence de saignement au fond d'œil, d'une diffusion angiographique, d'un épaissement diffus ou localisé neurorétinien, d'un DSR noir ou gris en OCT. Une évaluation comparative dans le temps est souvent nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Klein ML, Jorizzo PA, Watzke RC. Growth features of choroidal neovascular membranes in age related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989 ; 96 : 1416-9.
 [2] Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al. Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 844-51.
 [3] Semoun O, Guigui B, Tick S, et al. Infrared features of classic choroidal neovascularization in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009 ; 93 : 182-5.
 [4] Gaillard ER, Atherton SJ, Eldred G, et al. Photophysical studies on human retinal lipofuscin. *Photochem Photobiol* 1995 ; 61 : 448-53.
 [5] Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging. *Retina* 2008 ; 28 : 385-409.

[6] Von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC. Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1995 ; 79 : 407-12.
 [7] Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular disease : diagnosis and management. 4th ed. St. Louis : Mosby ; 1997, p. 24-6.
 [8] Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997 ; 115 : 1242-57.
 [9] Roquet W, Roudot-Thoraval F, Coscas G, et al. Clinical features of drusenoid pigment epithelial detachment in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004 ; 88 : 638-42.
 [10] Fernandes LH, Freund KB, Yannuzzi LA, et al. The nature of focal areas of hyperfluorescence or hot spots imaged with indocyanine green angiography. *Retina* 2002 ; 22 : 557-68.
 [11] Gess AJ, Fung AE, Rodriguez JG. Imaging in neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011 ; 26 : 225-33.
 [12] Ores R, Puche N, Querques G, et al. Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 158 : 354-61.
 [13] Querques G, Srour M, Massamba N, et al. Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve « quiescent » choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 ; 54 : 6886-92.
 [14] Querques G, Canoui-Poitrine F, Coscas F, et al. Analysis of progression of reticular pseudodrusen by spectral domain-optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 1264-70.
 [15] Querques G, Atmani K, Berboucha E, et al. Angiographic analysis of retinal-choroidal anastomosis by confocal scanning laser ophthalmoscopy technology and corresponding (eye-tracked) spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2010 ; 30 : 222-34.
 [16] Querques G, Souied EH, Freund KB. Multimodal imaging of early stage 1 type 3 neovascularization with simultaneous eye-tracked spectral-domain optical coherence tomography and high speed real time angiography. *Retina* 2013 ; 33 : 1881-7.
 [17] Querques G, Coscas F, Forte R, et al. Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 1 : 100-7.
 [18] Coscas F, Coscas G, Querques G, et al. En face enhanced depth imaging optical coherence tomography of fibrovascular pigment epithelium detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 4147-51.

2 – LES TRAITEMENTS : PDT, ANTI-VEGF, AUTRES

N. LEVEZIEL

L'essentiel

- Le laser et la photothérapie dynamique à la Visudyne® conservent certaines indications, isolément ou en traitement combiné.
- Les anti-VEGF représentent actuellement la meilleure thérapeutique de l'œdème maculaire compliquant la DMLA exsudative.
- La progression ou l'apparition de plages d'atrophie peut être favorisée par les anti-VEGF.
- La prise en charge de l'œdème maculaire compliquant la DMLA exsudative se confond avec la prise en charge de la DMLA exsudative, puisqu'il s'agit d'un signe d'activité néovasculaire.

La DMLA exsudative a été la première pathologie rétinienne à pouvoir être traitée par photothérapie dynamique (*photodynamic therapy* [PDT]) à la vertéporfine, avant d'être supplantée par les *anti-vascular endothelial growth factors* (anti-VEGF) – ranibizumab, aflibercept et bévacizumab – qui se sont imposés comme traitement de référence ; il est à noter que le bévacizumab n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

La photocoagulation confluyente périfovéale, utilisée avant l'ère de la PDT, n'est actuellement que rarement utilisée, éventuellement pour les formes évoluées de la maladie pour lesquelles une amélioration fonctionnelle n'est pas attendue et afin de limiter l'extension des lésions néovasculaires [1, 2]. Une méta-analyse

américaine réalisée en 2007, à l'ère naissante des anti-VEGF, ne recommandait plus l'utilisation de cette approche thérapeutique [3].

Pendant, la photocoagulation directe au laser d'une anastomose chorioretinienne (ou néovaisseaux de type 3) localisée à distance de la fovéa demeure un traitement efficace tant sur la lésion néovasculaire que sur les phénomènes exsudatifs, à condition d'avoir réalisé une angiographie au vert d'indocyanine. Celle-ci permet d'une part de visualiser l'anastomose et d'autre part d'éliminer une néovascularisation occulte potentiellement associée à l'anastomose. Dans ce dernier cas de figure, la photocoagulation n'est pas recommandée.



Principaux acteurs thérapeutiques

■ PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE À LA VERTÉPORFINE (VISUDYNE®)

Les principes et la technique de la photothérapie dynamique sont exposés dans le chapitre 6.5.

La photothérapie dynamique à la Visudyne® a obtenu l'AMM dans les néovaisseaux à prédominance visible (AMM européenne le 27/07/2000) ou les néovaisseaux occultes montrant des signes d'évolution récente ou en cours (22/08/2002) dans la DMLA et dans les néovaisseaux compliquant la myopie forte (20/03/2001). Le rapport de la commission de transparence du 17/10/2012 considère que cette thérapeutique constitue actuellement un traitement de seconde intention dans les néovaisseaux choroïdiens à prédominance visible, et n'est plus recommandée dans les néovaisseaux de type occulte puisqu'il existe des alternatives thérapeutiques (anti-VEGF).

Cette approche thérapeutique est encore utile en cas de lésion évoluée, permettant d'obtenir la fibrose des lésions et de réduire les phénomènes exsudatifs, lorsque l'utilisation des anti-VEGF s'avère inefficace [4]. Elle est aussi utilisée en combinaison avec les anti-VEGF dans certaines formes cliniques de la maladie comme la vasculopathie choroïdienne polypoïdale. Dans cette dernière forme clinique, un essai comparatif a montré que le ranibizumab utilisé en monothérapie est supérieur à la PDT seule en termes de résultats fonctionnels [5].

Par ailleurs, le traitement combiné a été recommandé par un panel d'experts, l'initiation du traitement consistant en trois injections intravitréennes d'anti-VEGF avec une PDT initiale. Après cette période d'induction, ils proposent un traitement par anti-VEGF en cas de disparition des polypes et de persistance de phénomènes exsudatifs, et un traitement combiné en cas de disparition incomplète des polypes [6]. Avant de débiter le traitement, et au cours du traitement, l'utilisation de l'angiographie au vert d'indocyanine reste très utile pour mettre précisément en évidence les polypes, ainsi que le réseau vasculaire choroïdien dilaté pouvant être raccordé aux polypes.

■ ANTI-VEGF

Les caractéristiques principales des anti-VEGF et leur pharmacocinétique sont exposées dans le chapitre 6.3.

RANIBIZUMAB

Dans l'étude MARINA, 716 patients ayant des néovaisseaux occultes ou des formes à prédominance occulte ont été randomisés en trois bras différents (injection simulée, $n = 238$; ranibizumab 0,3 mg en injection mensuelle, $n = 238$; ranibizumab 0,5 mg en injection mensuelle, $n = 240$) [7].

Le gain moyen d'acuité visuelle à 24 mois était respectivement de 5,4 et 6,6 lettres dans les bras 0,3 et 0,5 mg, alors qu'une perte moyenne de 14,9 lettres était rapportée dans le bras contrôle. À 24 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) était significativement plus important avec le ranibizumab (92 % à la dose de 0,3 mg et 90 % à la dose de 0,5 mg) qu'avec les injections simulées (52,9 %).

L'étude ANCHOR a inclus 423 patients avec néovaisseaux visibles prédominants, avec une randomisation en trois bras (PDT tous les 3 mois si nécessaire et injection simulée, $n = 143$; injec-

tions mensuelles de ranibizumab 0,3 mg, $n = 140$; injections mensuelles de ranibizumab 0,5 mg, $n = 140$). À 24 mois, les bras recevant une injection de 0,3 et 0,5 mg avaient des gains moyens d'acuité visuelle (AV) de 8,1 et de 10,7 lettres respectivement, alors que le bras PDT-injection simulée perdait en moyenne 9,8 lettres ($p < 0,0001$) [4].

Dans l'étude PIER ayant inclus 184 patients, le ranibizumab à la dose de 0,5 ($n = 61$) ou 0,3 mg ($n = 60$) a été comparé à des injections simulées chez des patients ayant des néovaisseaux occultes, des néovaisseaux à prédominance visible et des néovaisseaux occultes prédominants [8].

Le schéma de traitement était une injection intravitréenne à trois reprises pendant 3 mois puis trimestrielle, en comparaison à l'injection simulée ($n = 63$). À 12 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres était significativement plus important avec le ranibizumab 0,3 mg (83,3 %) et 0,5 mg (90,2 %) qu'avec le bras contrôle (49,2 %). La perte en lettres était significativement plus faible dans les bras ranibizumab 0,3 mg (-1,6 lettre) et 0,5 mg (-0,2 lettre) que dans le bras injections simulées (-16,3 lettres), avec des résultats visuels largement moins bons que dans les deux autres études précédentes, ceci démontrant qu'un régime d'injections intravitréennes tous les 3 mois n'est généralement pas suffisant dans la DMLA exsudative.

Si les études pivotales montrent en général de bons résultats visuels dans les bras anti-VEGF au cours de la phase initiale (fig. 12-9), les études d'extension des grands essais cliniques ont montré une dégradation progressive de l'AV avec le passage à un régime allégé, notamment avec le passage en mode PRN (pro renata). Ainsi l'étude Seven-up constitue une étude d'extension des patients inclus initialement dans les études MARINA et ANCHOR, traités pendant 2 ans par injections mensuelles de ranibizumab puis en mode PRN. Cette étude montre une diminution progressive de l'AV à partir du passage en mode PRN avec des visites de suivi non systématiques (fig. 12-10) [9].

Au contraire, la phase d'extension de l'étude VIEW 1 menée de la deuxième année à la quatrième année constitue plutôt l'exemple inverse, car elle démontre qu'un régime PRN basé sur une surveillance mensuelle et associé à une injection systématique tous les 3 mois se traduit par une relative préservation visuelle, avec une AV à 62 lettres au terme du suivi (gain de + 6,8 lettres par rapport à l'AV initiale). Mais il s'agit là d'un régime plus strict, avec des contrôles réguliers et des injections programmées (fig. 12-11).

Si les résultats des études pivotales ont représenté un tournant majeur dans l'histoire de la DMLA, la prise en charge des patients en pratique quotidienne se solde en général par des résultats fonctionnels et anatomiques moins remarquables, ceci étant principalement expliqué par le protocole de traitement parfois allégé (PRN) ou une difficulté de suivi mensuel des patients (fig. 12-12) [10, 11]. En effet, les symptômes évocateurs de récurrences, baisse de l'AV, aggravation ou apparition de métamorphosies ou d'un scotome, sont en général précédés par des signes de récurrence anatomique (réapparition de logettes, de fluide sous-rétinien, accentuation du DEP, nouvelle hémorragie rétinienne).

En outre, le développement de lésions atrophiques a été rapporté dans différentes études [12]. À ce titre, le régime de traitement mensuel, la présence de lésions atrophiques dans l'œil adelphe ou de logettes intrarétiniennes dans l'œil traité ou la présence d'une anastomose chorioretinienne représentent des facteurs de risque de développement d'une atrophie géographique durant le traitement. Au contraire, la présence d'un décollement de l'épithélium pigmentaire ou d'un décollement séreux rétinien constituerait des facteurs protecteurs (tableau 12-2).

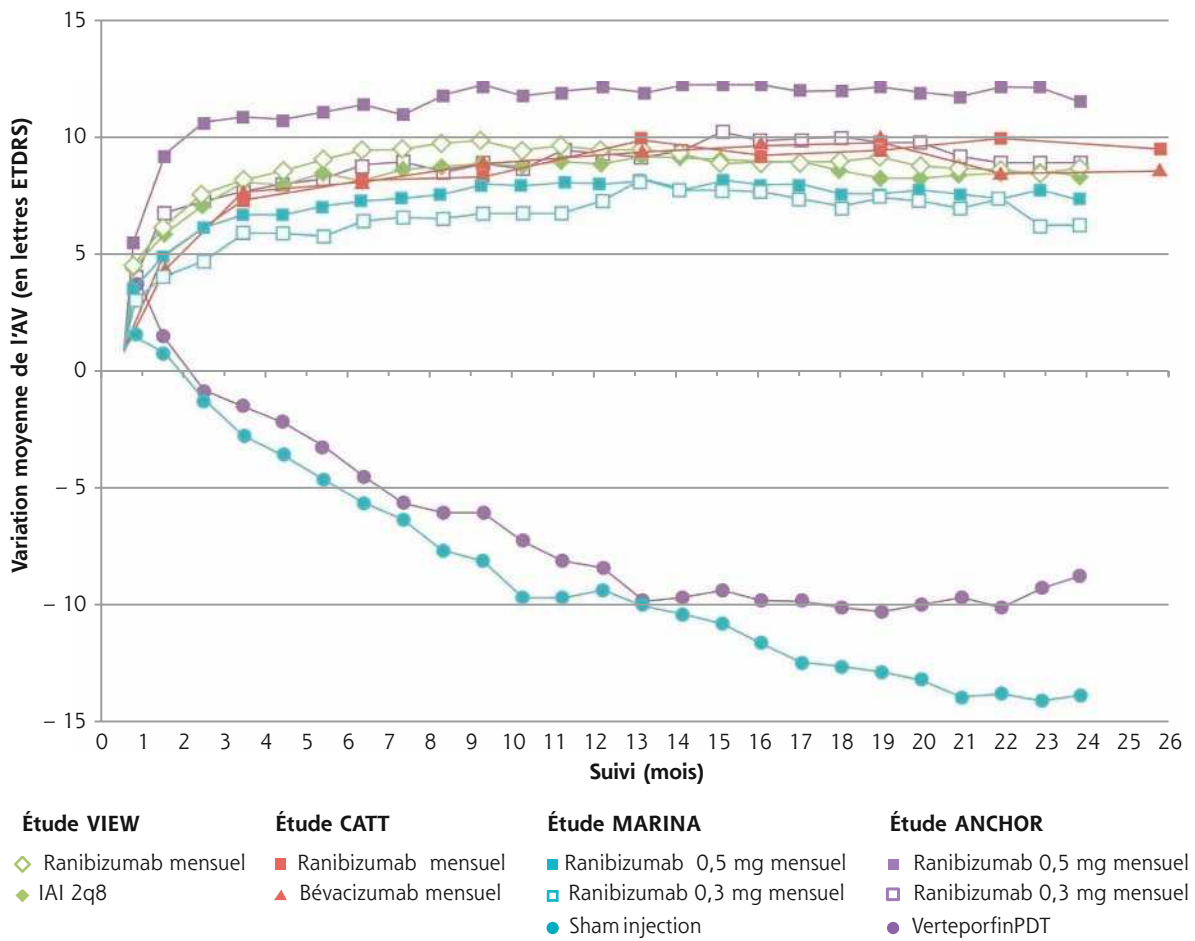


Fig. 12-9 Résultats fonctionnels au cours des principales études pivotales.

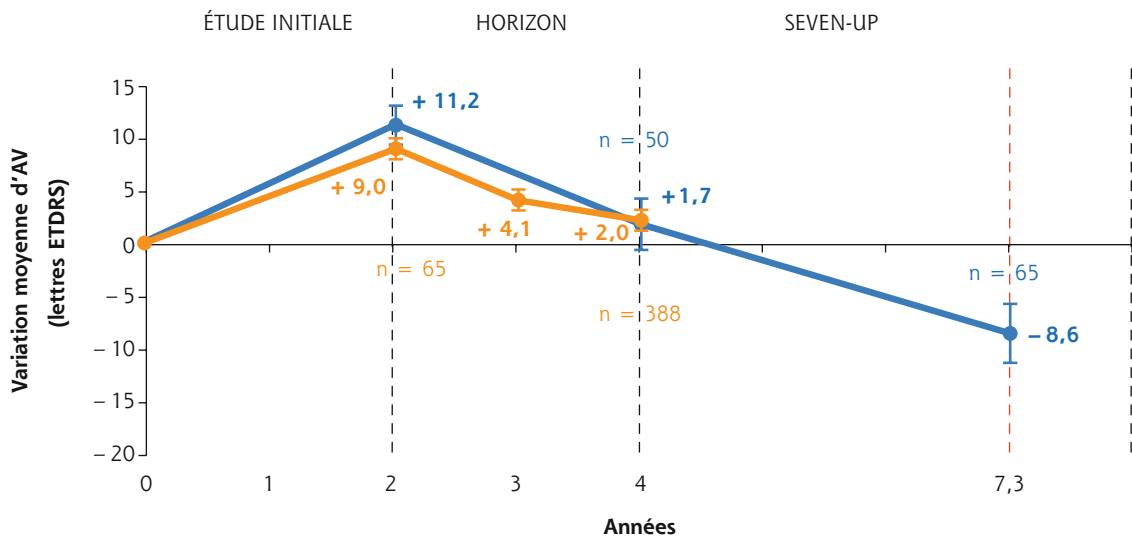


Fig. 12-10 Phase d'extension des études MARINA et ANCHOR : étude Seven-up. Résultats fonctionnels.

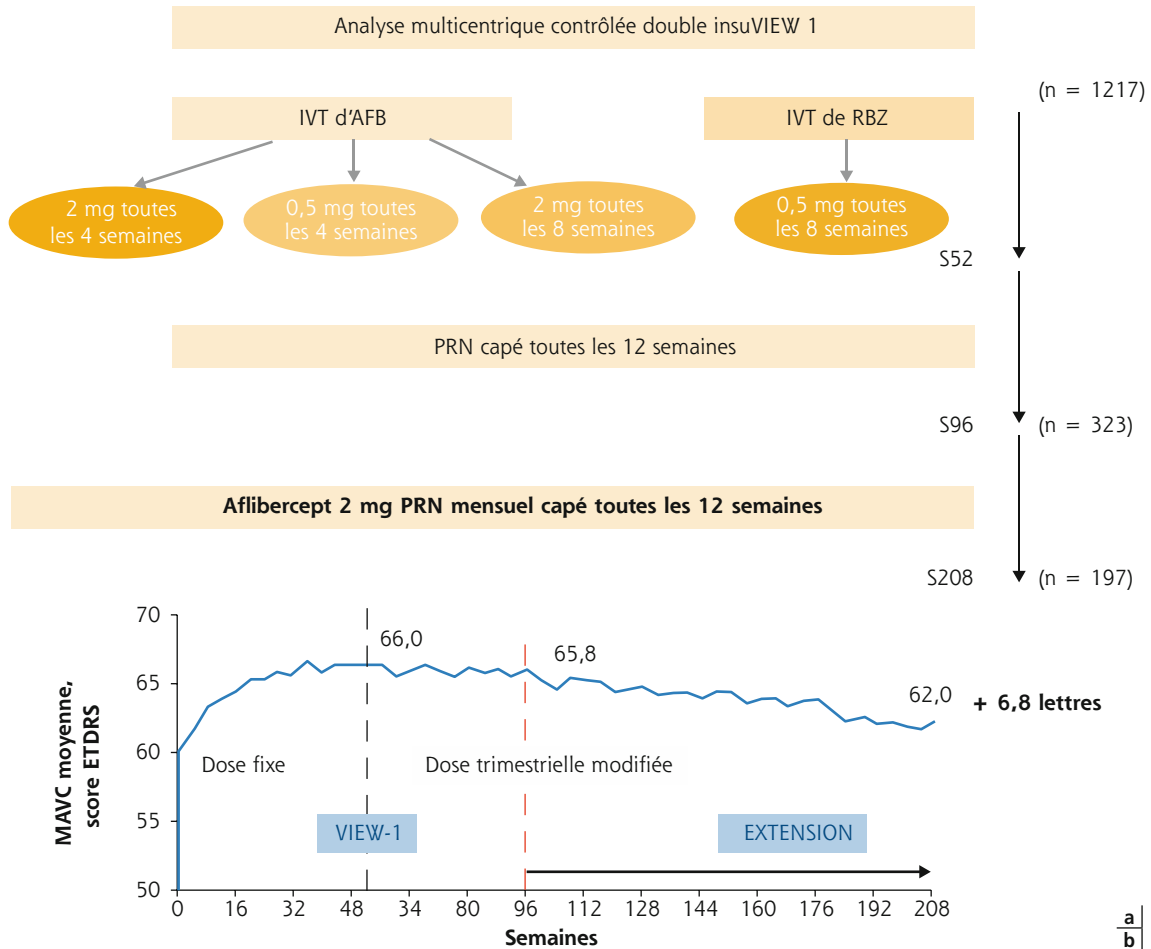


Fig. 12-11 Dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Étude d'extension à 208 semaines de l'étude VIEW 1 (a). Phase d'extension de VIEW 1 : résultats fonctionnels (b).
 AFB : aflibercept ; IVT : injection intravitréenne ; MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée ; RBZ : ranibizumab.

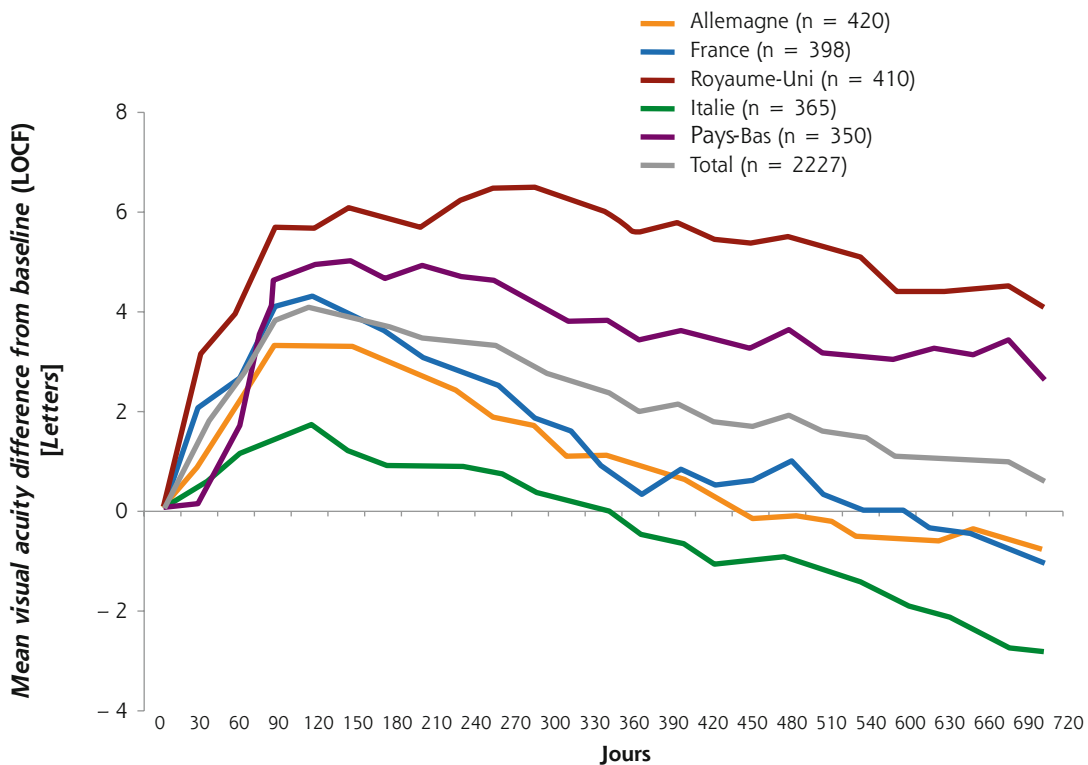


Fig. 12-12 Anti-VEGF et DMLA exsudative en vie réelle : résultats fonctionnels dans une étude multicentrique européenne (étude AURA).

Tableau 12-2 – Étude CATT. Principaux facteurs associés au développement de l’atrophie géographique dans l’œil traité.

Caractéristiques initiales	Ratio ajusté (IC95 %)	P-value
Acuité visuelle initiale		
20/25–40	1,00	0,007
20/50–80	1,66 (1,14–2,44)	
20/100–160	1,70 (1,10–2,62)	
20/200–320	2,65 (1,43–4,93)	
Présence d’une anastomose chorio-rétinienne		
Non	1,00	0,007
Oui	1,69 (1,16–2,47)	
Présence de fluide sous-rétinien (µm)		
0	1,00	0,006
> 0 à ≤ 25	0,69 (0,38–1,27)	
> 25	0,52 (0,35–0,78)	
Présence de tissu sous-rétinien (µm)		
> 0 à ≤ 75	1,00	< 0,0001
> 75 à ≤ 160	0,63 (0,42–0,95)	
> 160 à ≤ 275	0,53 (0,34–0,82)	
> 275	0,31 (0,19–0,50)	
Présence de fluide intrarétinien		
Absence	1,00	0,006
Extrafovéal	1,80 (1,10–2,95)	
Rétrofovéal	2,10 (1,34–3,31)	
Adhérence vitréomaculaire		
Absente	1,00	0,04
Présente	1,55 (0,31–0,97)	
Traitement utilisé		
Bévacizumab	1,00	0,02
Ranibizumab	1,43 (1,06–1,93)	
Protocole de traitement		
PRN	1,00	0,003
Switch	–	
Mensuel	1,59 (1,17–2,16)	

Adapté de Grunwald JE et al. [12].

Dans ce contexte, un traitement débutant par trois injections mensuelles puis poursuivi par des injections progressivement espacées (« *treat and extend* »), adapté au délai avant récurrence pour chaque patient, semble présenter un bon compromis entre un nombre d’injections acceptable (au prix d’injections parfois non justifiées au regard des critères cliniques) et un suivi de réalisation plus aisée [13].

AFLIBERCEPT

Les deux études pivotales VIEW 1 et VIEW 2 se sont déroulées entre août 2008 et septembre 2010 aux États-Unis et au Canada (VIEW 1) et entre avril 2008 et septembre 2010 en Asie, Europe et Amérique du Sud (VIEW 2) [14]. Elles ont comporté quatre bras différents avec un schéma fixe la première année : ranibizumab 0,5 mg mensuel (RQ4), aflibercept 0,5 mg mensuel (0,5Q4), aflibercept 2 mg mensuel (2Q4), aflibercept 2 mg tous les 2 mois (2Q8) après trois injections initiales. Au cours de la seconde année, le schéma de traitement est un protocole PRN, capé à 12 semaines (injections systématiques à 12 semaines, même en absence de signes exsudatifs). Une nouvelle injection était préconisée en cas d’augmentation de l’épaisseur rétinienne centrale de 100 µm ou plus, une baisse visuelle de 5 lettres ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) ou plus associée à la présence de fluide en OCT, la récurrence ou la persistance des phénomènes exsudatifs, une

diffusion angiographique ou une nouvelle hémorragie rétinienne maculaire. En regroupant ces deux études au protocole identique, 2170 patients ont pu être inclus dans l’analyse du critère de jugement principal et 2412 patients pour l’analyse des principaux critères de jugement secondaires au terme de la première année de traitement.

À 1 an, la variation moyenne d’AV était de + 8,7 lettres pour le groupe RQ4, + 9,3 lettres pour le groupe 2Q4 ; + 8,3 lettres pour le groupe 0,5Q4 et + 8,4 lettres dans le groupe 2Q8. La proportion de patients gagnant au moins 15 lettres à 1 an est de 32,4 % dans le groupe RQ4 et de 31 % dans le groupe 2Q8 (pas de différence significative). À 2 ans, la proportion de patients gagnant au moins 15 lettres à 1 an est de 31,6 % dans le groupe RQ4 et de 33,4 % dans le groupe 2Q8 (pas de différence significative). En termes de variation d’épaisseur rétinienne centrale, une réduction plus importante était observée dans le groupe 2Q8 par rapport au groupe RQ4. Ainsi, à 2 ans, la réduction d’épaisseur rétinienne centrale était de $-121 \mu\text{m}$ (± 116) dans le groupe 2Q8, et de $114 \pm 110 \mu\text{m}$ dans le groupe RQ4 dans l’étude VIEW 1. Une tendance similaire était observée dans l’étude VIEW 2. Le pourcentage d’yeux ne présentant pas de phénomènes exsudatifs était de 68 % dans le groupe 2Q8 et de 62 % dans le groupe RQ4 à 1 an et de 50 % et 45 % à 2 ans pour ces deux groupes.

En pratique quotidienne, il semble difficile de distinguer précisément laquelle des deux molécules, ranibizumab ou aflibercept, est la plus efficace, simplement parce que ces deux molécules sont toutes deux remarquablement efficaces quand on garde à l’esprit les thérapeutiques antérieures. Il nous faudra dans l’avenir définir plus précisément les indications de chacun de ces deux traitements.

BÉVACIZUMAB

Le bévacizumab est la thérapeutique la plus fréquemment utilisée dans la DMLA et dans l’œdème maculaire diabétique aux États-Unis et dans le monde, en dehors de l’Europe où une hétérogénéité d’utilisation est fréquente selon les pays. Dans ce contexte, la commission d’évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) s’est prononcée en faveur de l’utilisation du bévacizumab dans le traitement de la DMLA sous la forme d’une recommandation temporaire d’utilisation (RTU) en ophtalmologie. Des études à grande échelle et au long cours sont nécessaires pour évaluer la bonne tolérance du produit discutée dans certaines études [15, 16].

Conclusion

En pratique, les anti-VEGF actuellement largement utilisés en France, le ranibizumab et l’aflibercept, sont globalement équivalents en termes de résultats fonctionnels pour le traitement de la DMLA. Leur innocuité, tant locale que systémique relativement bonne, doit être mise en balance avec les facteurs de risque cardiovasculaires de chaque patient. Le régime de traitement mensuel est plus souvent associé à un risque cardiovasculaire augmenté (fig. 12-13).

Le régime de traitement semblant être actuellement privilégié est le régime « *inject and extend* ». Il permet un espacement progressif des visites et des injections, et en fonction du délai observé avant la première récurrence, il permet de prévenir, grâce à la réalisation par la suite d’une injection systématique, une nouvelle récurrence.

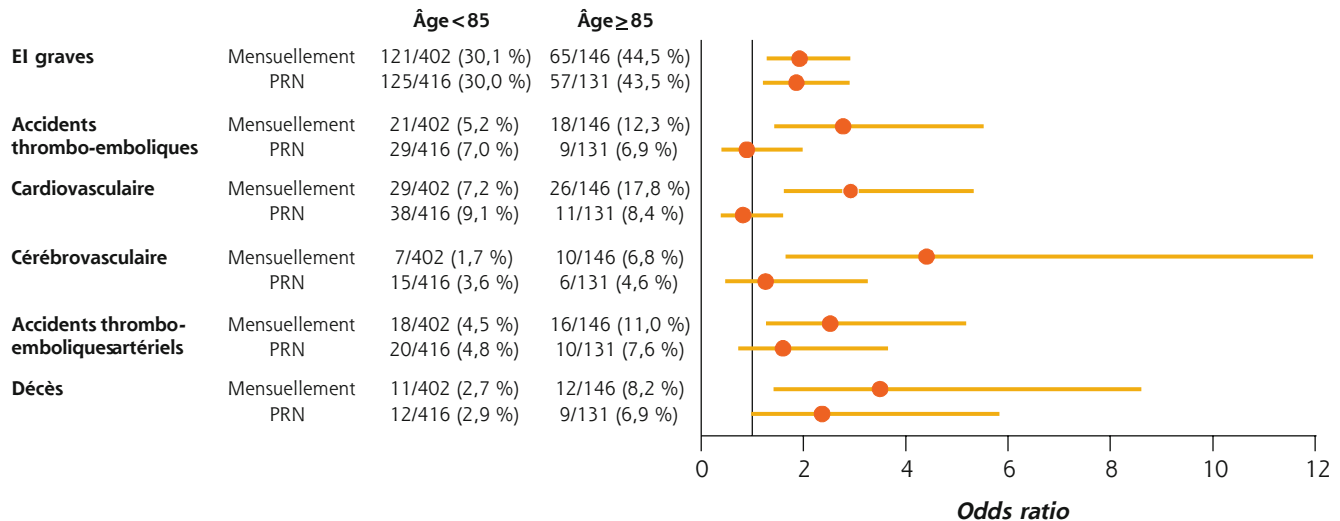


Fig. 12-13 Anti-VEGF et événements cardiovasculaires. Comparaison du schéma PRN au schéma mensuel en fonction de l'âge.

El : événement indésirable ; PRN : pro renata.
(Source : adapté de Dugel PU et al., AAO 2013.)

Une mention particulière est l'évolution d'une forme initialement exsudative vers une forme atrophique. Différents facteurs de risque d'évolution vers l'apparition d'une atrophie géographique sous traitement anti-VEGF ont été identifiés et doivent être pris en compte dans notre attitude thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Coscas G, Soubrane G, Ramahefasolo C, Fardeau C. Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991 ; 109 : 1258-65.

[2] Spraul CW, Lang GE, Lang GK. Results of perifoveal argon laser coagulation of subfoveal choroid neovascularization in age related macular degeneration. *Ophthalmologie* 1995 ; 92 : 640-6.

[3] Virgili G, Bini A. Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 18 : CD004763.

[4] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ; Anchor Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1432-44.

[5] Oishi A, Kojima H, Mandai M, et al. Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy : 12-month LAPTOP study results. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 156 : 644-51.

[6] Koh AH, EXPERT PCV PANEL, Chen LJ, Chen SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina* 2013 ; 33 : 686-716.

[7] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. ; MARINA STUDY GROUP. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1419-31.

[8] Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 239-48.

[9] Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. ; SEVEN-UP STUDY GROUP. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON : a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 2292-9.

[10] Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, et al. ; LUMIERE STUDY GROUP. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice : the LUMIERE study. *Retina* 2013 ; 33 : 474-81.

[11] Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015 ; 99 : 220-6.

[12] Grunwald JE, Daniel E, Huang J, et al. ; CATT RESEARCH GROUP. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 150-61.

[13] Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011 ; 31 : 26-30.

[14] Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. ; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 2537-48.

[15] Kodjikian L, Decullier E, Souied EH, et al. Bevacizumab and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomised clinical trials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 ; 252 : 1529-37.

[16] Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, et al. Systemic safety of bévacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 15 : CD011230.

3 – CE QUI N'EST PAS UN ŒDÈME AU COURS DE LA DMLA

S.-Y. COHEN, B. WOLF

L'essentiel

- Plusieurs lésions peuvent simuler une DMLA exsudative : les kystes intrarétiniens dégénératifs, les tubulations, le matériel sous-rétinien.
- Les kystes intrarétiniens associés à l'atrophie siègent dans la couche nucléaire interne. Ils correspondraient à une dégénérescence des cellules de Müller.
- Les tubulations siègent dans la rétine externe : elles apparaissent sous forme de lésions hyporéfléctives entourées d'un anneau hyper-réfléctif. Il pourrait s'agir de photorécepteurs dégénérés qui se regroupent en une structure circulaire ou ovoïde.
- Les dépôts de matériels sous-rétiniens peuvent se rencontrer dans de nombreuses affections : dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte, dystrophies réticulées, dépôts de matériels sous-rétiniens associés aux *drusen* cuticulaires. En cas de *drusen* cuticulaires, ils peuvent être difficiles à différencier des néovaisseaux sous-rétiniens.

La reconnaissance de l'œdème en tant que manifestation exsudative est essentielle dans l'évaluation initiale d'un patient présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) comme au cours du suivi post-thérapeutique. En effet, la présence de manifestations exsudatives, décollement séreux rétinien ou œdème microkystique, permet en routine la classification de la DMLA dans le cadre des formes néovasculaires ou exsudatives, également appelées « humides ». Les conséquences thérapeutiques sont importantes amenant à proposer des traitements actifs, parfois invasifs.

Différentes lésions peuvent simuler les manifestations exsudatives de la DMLA. Trois principaux pièges diagnostiques sont évoqués ici : les kystes dégénératifs compliquant la DMLA atrophique, les tubulations de la rétine externe et les décollements séreux rétinien liés à la présence d'un matériel sous-rétinien.

Kystes dégénératifs associés à la DMLA atrophique

Les pseudo-kystes rétinien associés à l'atrophie géographique ont été décrits en 2010 [1]. Dans une étude portant sur 88 yeux, présentant une atrophie géographique, les auteurs ont rapporté la présence de pseudo-kystes dans 24 yeux (27,2 %). Ces pseudo-kystes correspondaient à des petites cavités cystoïdes situées habituellement au niveau de la couche nucléaire interne de la rétine. Ces kystes, analysés en tomographie à cohérence optique de type *spectral-domain* (SD-OCT), correspondaient toujours à des zones d'atrophie formelle de l'épithélium pigmentaire. Lorsqu'une angiographie avait été réalisée, elle ne mettait en évidence aucune diffusion anormale de colorant. De plus, la présence de ces kystes ne s'associait pas à un épaississement de la rétine sensorielle, permettant d'éliminer un véritable œdème. L'hypothèse pathogénique proposée était une dégénérescence des cellules de Müller,

par analogie à ce qui est suspecté dans d'autres maladies dégénératives telles que l'intoxication au tamoxifène ou la dégénérescence rétinienne associée aux télangiectasies maculaire de type II. Il n'y avait pas de correspondance entre la présence de ces kystes et le type d'atrophie géographique (homogène, homogène avec épargne fovéolaire, en fer à cheval ou diffuse).

Les kystes associés à l'atrophie peuvent être uniques ou multiples. Devant leur présence, il convient de comparer l'image OCT à l'imagerie en autofluorescence pour bien vérifier la coïncidence anatomique des deux éléments (fig. 12-14). En cas de doute sur un épaississement rétinien, il est préférable d'effectuer un examen angiographique pour vérifier l'absence de néovaisseau associé.

Tubulations de la rétine externe

Les tubulations de la rétine externe ont été décrites en 2009 [2], grâce à l'apport du SD-OCT. Ces tubulations apparaissent comme des lésions hyporéfléctives, rondes, pouvant contenir quelques petits points hyper-réfléctifs à l'intérieur. Leur caractéristique principale est d'être entourée d'un anneau hyper-réfléctif homogène (fig. 12-15). Ces anomalies se situent toujours au niveau de la couche nucléaire externe de la rétine. Dans l'étude initiale, 69 yeux de 63 patients ont été examinés par OCT. Des ramifications tubulaires ont été identifiées dans la rétine externe de 54 patients atteints de DMLA et de 9 patients présentant d'autres maladies dégénératives. Les tubules mesuraient de 40 à 140 μ de hauteur et de 40 à 2 060 μ de largeur. De véritables réseaux de tubulations ont été identifiés chez certains patients. Ces tubulations étaient habituellement stables au cours du suivi. L'hypothèse des auteurs est qu'il pourrait s'agir de photorécepteurs dégénérés qui se regroupent en une structure circulaire ou ovoïde.

D'autres études sont venues confirmer l'existence de ces lésions. Elles ont permis de confirmer la présence de ces lésions en cas de

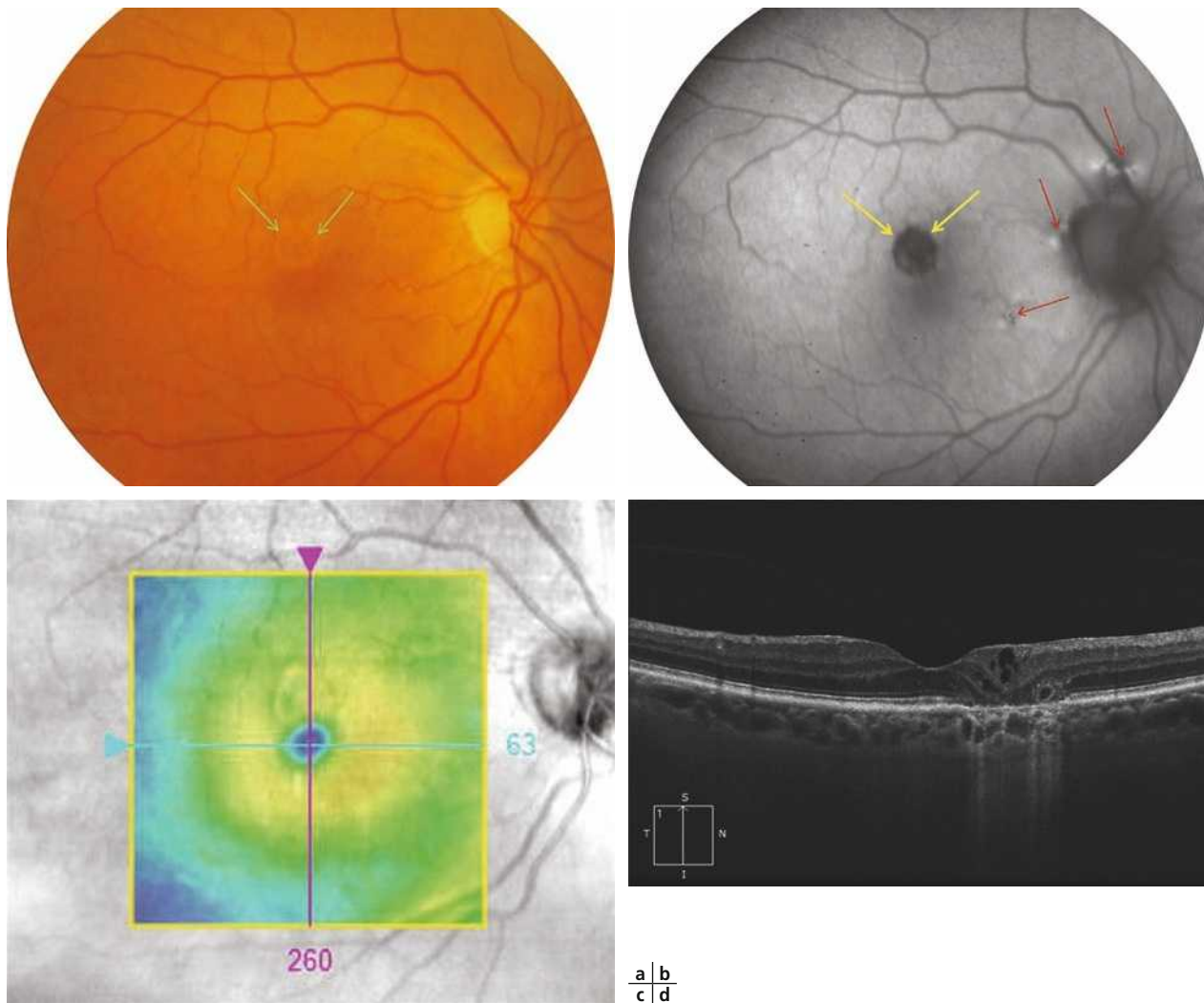


Fig. 12-14 Pseudokystes associés à l'atrophie rétinienne.

Anomalie du reflet supéromaculaire avec image claire, arrondie à bord net (a). En autofluorescence, la lésion atrophique apparaît ronde, à bord très net. On note des altérations pigmentaires de voisinage (b). En OCT, la cartographie est peu perturbée (c), mais la coupe verticale met très bien en évidence des pseudokystes intrarétiniens sans épaissement de la rétine sensorielle (d). Noter l'existence d'une zone d'hyper-réflexivité correspondant à l'atrophie géographique localisée. On note également l'interruption de la ligne des photorécepteurs.

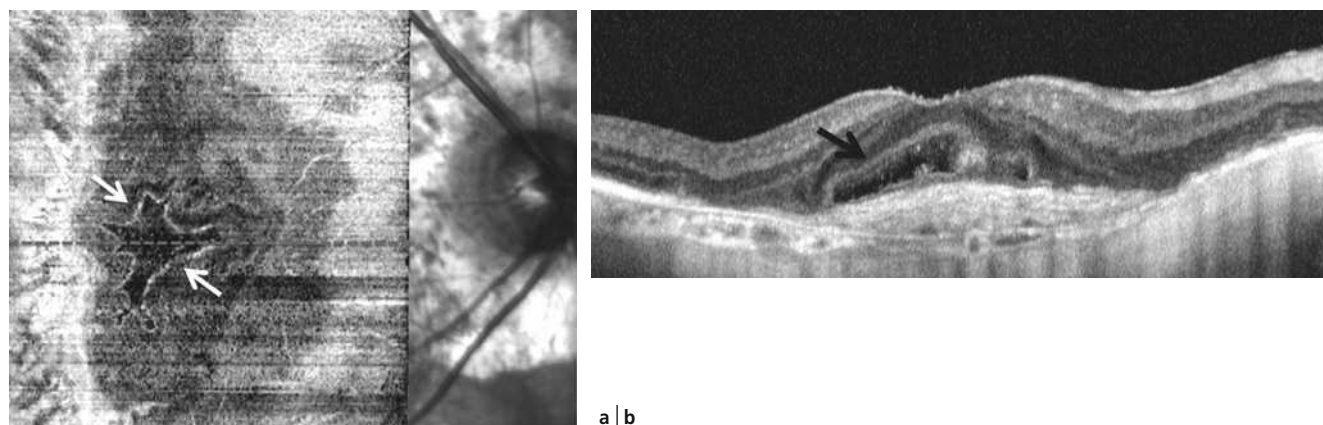


Fig. 12-15 Tubulations rétinienne en regard d'une lésion néovasculaire fibrosée.

L'OCT en face (a) passant par la lésion retrouve l'aspect en « pseudo-dendrite » des tubulations (flèches). L'OCT B-scan (b) montre une lésion hyporéflexive entourée d'une bordure hyper-réflexive (flèche) et localisée dans la couche nucléaire externe.

DMLA néovasculaire à un stade cicatriciel ou devant une DMLA de type atrophique (fig. 12-16 à 12-18) [3, 4]. Les tubulations peuvent former des réseaux qui sont particulièrement bien analysés en OCT « en face » [5]. Les auteurs montrent des réseaux de ramification ressemblant aux cellules dendritiques. Cet aspect est plus souvent rencontré en regard des lésions fibreuses correspondant à l'évolution de néovaisseaux choroïdiens compliquant la DMLA. Dans les formes atrophiques, l'aspect est souvent un peu différent avec une disposition périlésionnelle des tubules autour des limites de la zone atrophique.

La valeur pronostique de ces tubulations est discutée. La présence de tubulations a été associée à une vitesse d'extension un peu plus rapide de l'atrophie géographique [6]. Cependant, une autre étude a mis en évidence l'inverse, avec une vitesse d'extension plus faible dans les yeux présentant des tubulations de la rétine externe par rapport à ceux qui n'en présentaient pas. Il s'agissait d'une analyse en sous-groupes des patients enrôlés dans l'étude Mahalo [7]. Dans l'étude CATT, la présence de tubulations a été observée plus fréquemment dans les yeux qui avaient, à l'inclusion, une mauvaise acuité visuelle, une atrophie géographique déjà présente ou une lésion de plus grande taille. Leur développement n'était pas associé à l'utilisation du ranibizumab ou du bévacizumab. L'acuité visuelle à la fin de l'étude était moins bonne dans les yeux présentant des tubulations que dans les yeux sans tubulations, de façon statistiquement significative [8].

Les tubulations de la rétine externe ne sont pas spécifiques de la DMLA. Elles peuvent être rencontrées dans les dystrophies réticulées, les *acute zonal occult outer retinopathy* (AZOOR), les rétinites

pigmentaires, la maladie de Stargardt, l'atrophie gyrée ou la choroïdémie ou encore le pseudo-xanthome élastique [9–11].

Pseudo-DMLA exsudatives secondaires aux dépôts de matériels sous-rétiens

Les dépôts de matériels sous-rétiens et les décollements séreux rétiens chroniques qui peuvent aboutir à ces dépôts sont retrouvés dans de nombreuses affections : dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte, dystrophies réticulées, dépôts de matériels sous-rétiens associés aux *drusen* cuticulaires, pseudo-xanthome élastique, choroïdopathie séreuse centrale chronique, etc. [12–18].

Les dépôts des dystrophies pseudo-vitelliformes sont habituellement facilement reconnus sur l'existence d'une lésion unique centrale, correspondant à une accumulation de matériel bien individualisée en OCT [12–14]. En cas de doute diagnostique, l'angiographie montre une coloration progressive du matériel par ses berges donnant une image annulaire caractéristique.

L'analyse OCT de ces lésions montre fréquemment un soulèvement de la rétine sensorielle associé à l'existence de lésions hyper-

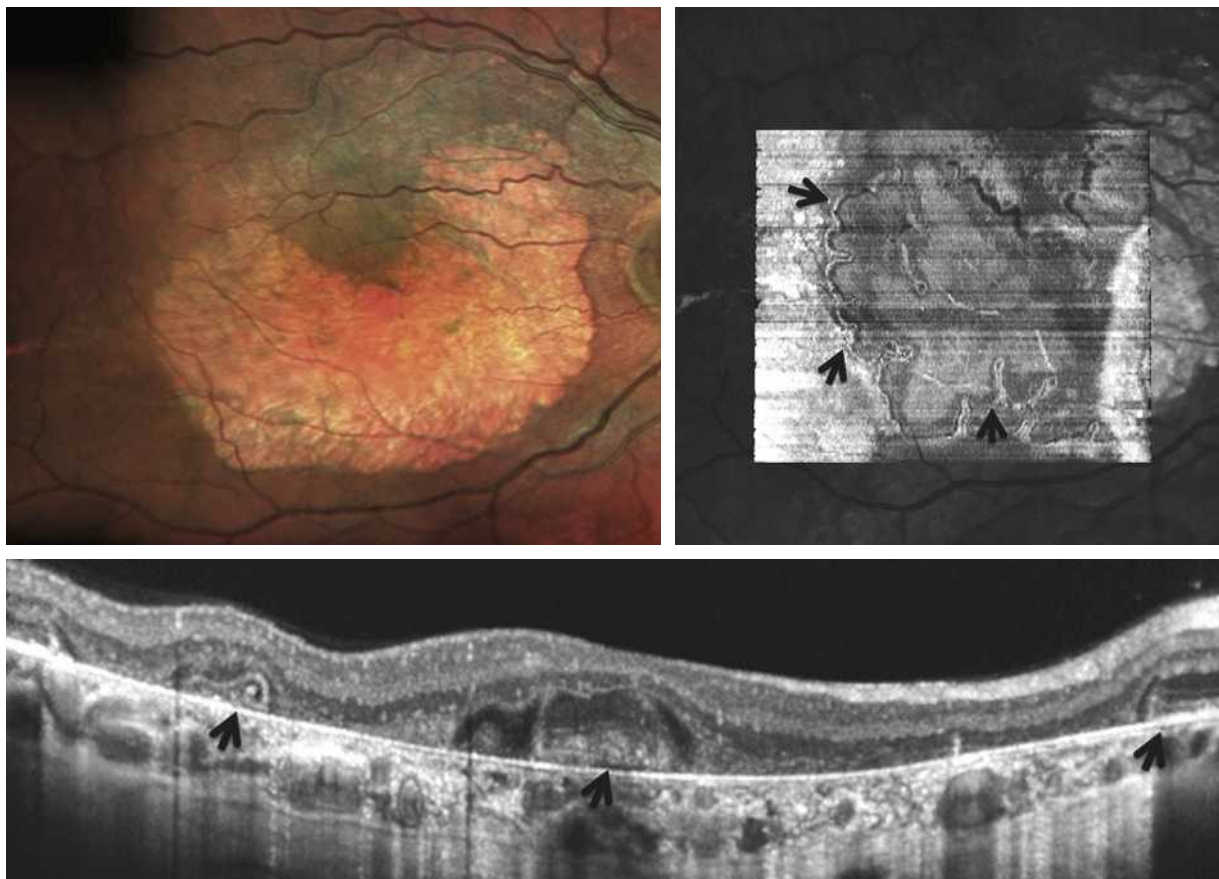


Fig. 12-16 Tubulations rétinienne observées dans un contexte de DMLA atrophique.

Le cliché en pseudo-couleurs (a) montre une lésion atrophique en fer à cheval. L'OCT B-scan (c) objective la présence de lésions hyporéfléctives (flèches) à bordure hyper-réfléctive, localisées dans la couche nucléaire externe. L'OCT « en face » (b) met en évidence le réseau tubulaire épousant les contours de la lésion atrophique (flèches).

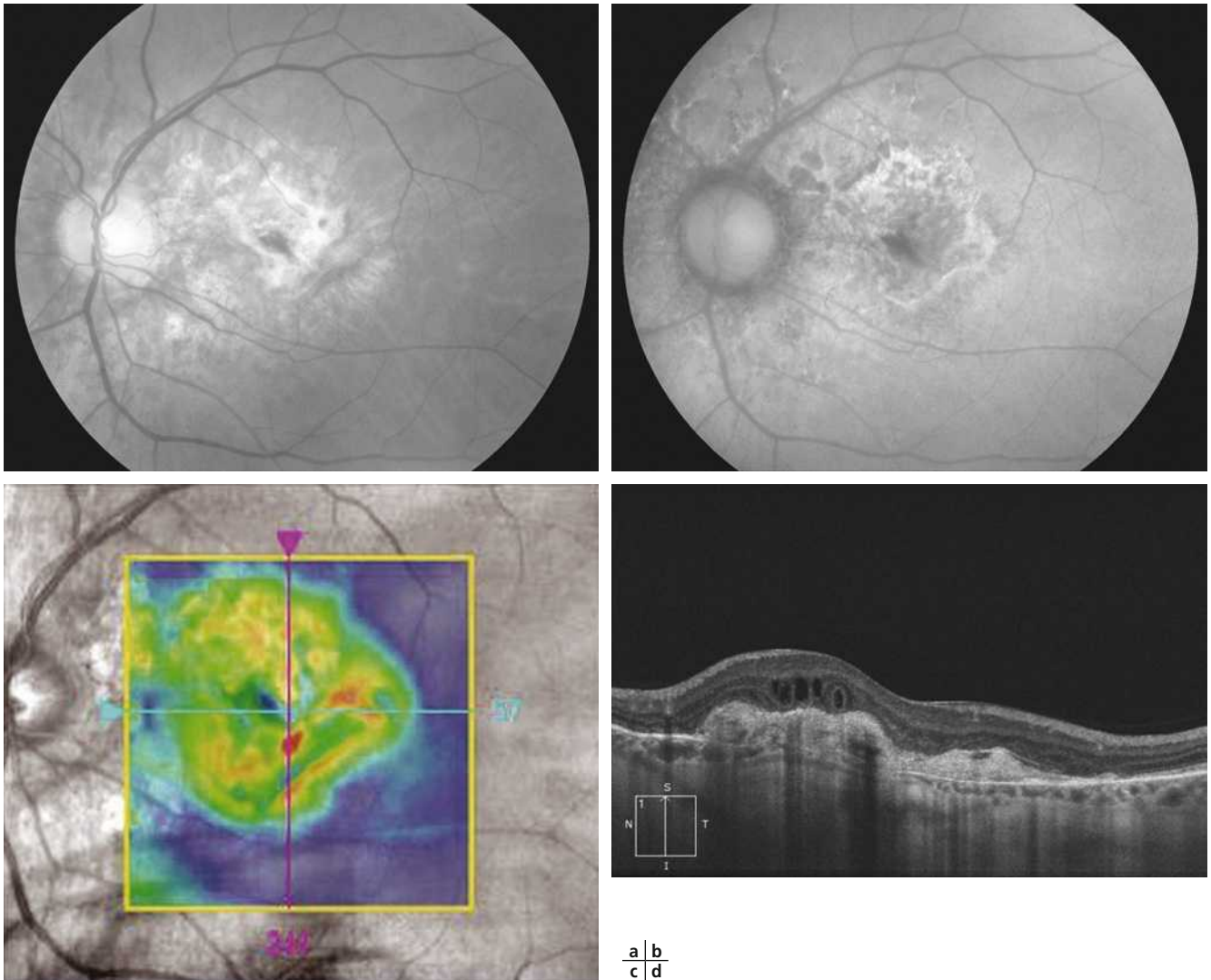


Fig. 12-17 Tubulations associées à une DMLA néovasculaire à un stade fibreux.

Cliché en lumière verte d'une dégénérescence maculaire néovasculaire à un stade fibreux (a). De nombreuses zones d'atrophie se situent en inter-papillo-maculaire en autofluorescence (b). La cartographie de l'OCT (*mapping*) montre une désorganisation importante de la rétine sensorielle (c). La coupe verticale passant par la fovéola montre un épaississement de la couche profonde correspondant à la cicatrice fibreuse du néovaisseau (d). La coupe met en évidence deux types de lésions : une tubulation typique avec une paroi hyper-réfléctive, mais également des kystes d'œdème intrarétinien résiduel chez ce patient déjà traité à plusieurs reprises par injections intravitréennes d'anti-VEGF. Cette image permet de bien différencier l'aspect anatomique de l'œdème qui correspond à une exsudation résiduelle par rapport à la tubulation qui correspond à une lésion cicatricielle, non active.

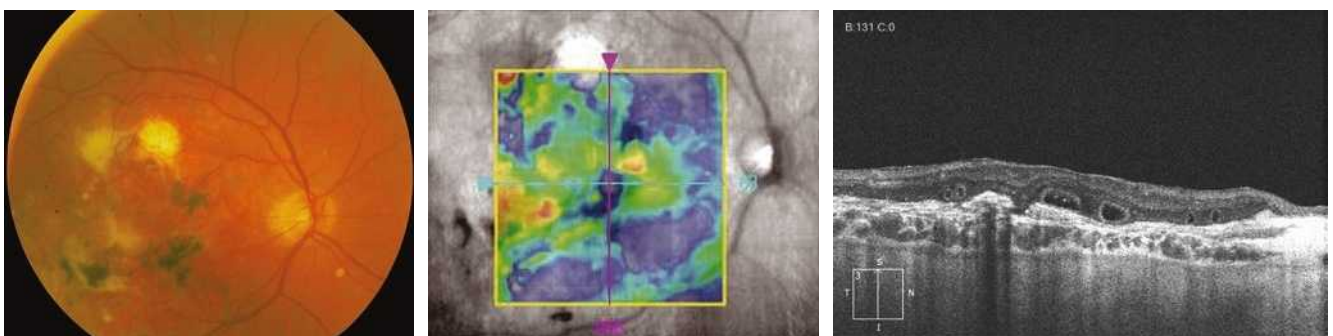


Fig. 12-18 Tubulations associées à une DMLA à un stade cicatriciel.

Cliché en couleurs montrant une lésion cicatricielle disciforme avec des mottes pigmentées et de la fibrose (a). La cartographie (*mapping*) de l'OCT montre une désorganisation de la rétine avec alternance de zones surélevées et de zones amincies (b). La coupe verticale passant par la macula montre des tubulations typiques surmontant la fibrose (c). Les tubulations sont de taille variable. Elles présentent une paroi caractéristique hyper-réfléctive.

a | b | c

réflectives, correspondant à l'accumulation du matériel. Ce matériel peut prendre un aspect en pseudo-hypopion caractéristique avec une différence importante entre coupes verticales et coupes horizontales traduisant le caractère décline du dépôt, lié à la gravitation [18–20]. Il est à souligner que, habituellement, les patients ne ressentent pas de baisse d'acuité visuelle majeure. Les symptômes sont en général mineurs, correspondant à une petite perte d'acuité visuelle associée à des métamorphopsies assez stables.

La reconnaissance des *drusen* cuticulaires peut être facilitée par l'utilisation de clichés en autofluorescence donnant une image granitée du fond d'œil, avec de très nombreuses lésions hypoautofluorescentes focales [21]. En OCT, l'aspect en dents de scie des *drusen* cuticulaires est également typique. En revanche, le dépôt de matériel associé aux *drusen* cuticulaires peut se révéler un piège diagnostique beaucoup plus difficile (fig. 12-19). En effet, l'image angiographique montre la coloration de très nom-

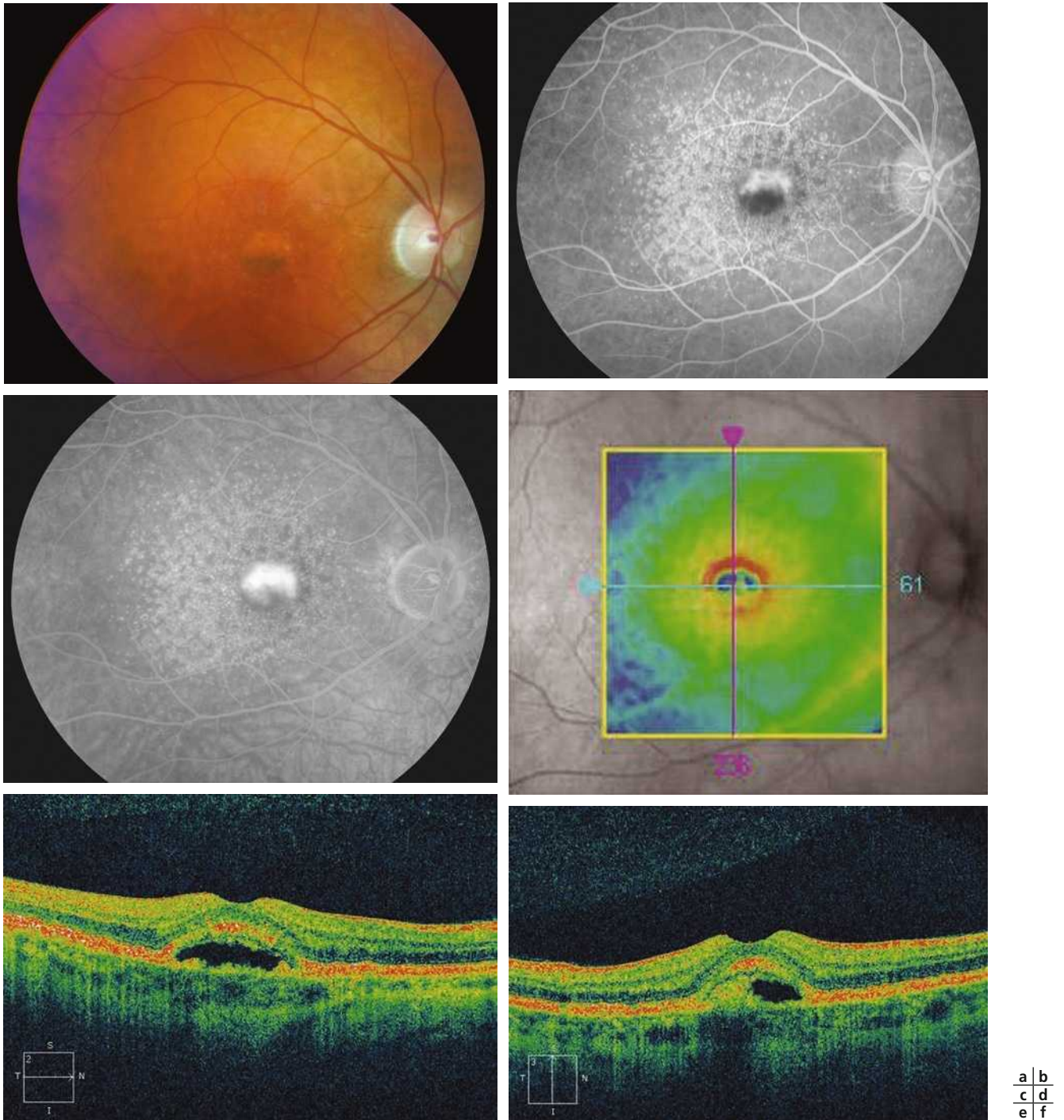


Fig. 12-19 Drusen cuticulaires associés à du matériel pseudo-vitellin.

Dépôt de matériel sous-rétinien central prenant un aspect pigmenté à sa partie inférieure. Les *drusen* sont peu visibles sur le cliché en couleurs (a). L'angiographie à la fluorescéine montre des points hyperfluorescents innombrables groupés autour de la macula, correspondant à l'image appelée en voie lactée ou en ciel étoilé. Le matériel se colore de façon inhomogène (b, c). La cartographie de l'OCT est perturbée (d). La comparaison des coupes horizontale et verticale permet de bien visualiser que le dépôt se situe à la partie inférieure de la macula suivant les règles de la gravitation (e, f). La comparaison de l'OCT et de l'angiographie doit faire remettre en cause le diagnostic de néovaisseau choroïdien qui avait été porté trop rapidement sur la base de l'angiographie.



breux *drusen* du pôle postérieur donnant une image en ciel étoilé ou en voie lactée caractéristique, mais le dépôt de matériel prend fortement le colorant dès les temps précoces avec un aspect de diffusion à l'intérieur de la macula, simulant une image angiographique de néovaisseaux choroïdiens visibles [17–19]. L'association de *drusen* à ces diffusions intenses de colorant peut donc aisément simuler une DMLA exsudative avec des décisions thérapeutiques agressives.

Toutes ces lésions peuvent simuler une DMLA exsudative. Leur reconnaissance est donc importante pour éviter des traitements inappropriés, en particulier des injections intravitréennes inutiles.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Cohen SY, Dubois L, Nghiem-Buffer S, et al. Retinal pseudocysts in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 150 : 211-7.
- [2] Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, et al. Outer retinal tubulation : a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol* 2009 ; 127 : 1596-602.
- [3] Wolff B, Maftouhi MQ, Mateo-Montoya A, et al. Outer retinal cysts in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2011 ; 89 : e496-9.
- [4] Quaranta-El Maftouhi M, Wolff B, Maugé-Fayssé M. Kystes réiniens externes dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative : un nouvel aspect de l'OCT. *J Fr Ophtalmol* 2010 ; 33 : 605-9.
- [5] Wolff B, Matet A, Vasseur V, et al. En face OCT imaging for the diagnosis of outer retinal tubulations in age-related macular degeneration. *J Ophthalmol* 2012 ; 2012 : 542417.
- [6] Moussa K, Lee JY, Stinnett SS, Jaffe GJ. Spectral domain optical coherence tomography – determined morphologic predictors of age-related macular degeneration – associated geographic atrophy progression. *Retina* 2013 ; 33 : 1590-9.
- [7] Hariri A, Nittala MG, Sadda SR. Outer retinal tubulation as a predictor of the enlargement amount of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014 ; 122 : 407-13.
- [8] Lee JY, Folgar FA, Maguire MG, et al. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 2423-31.
- [9] Iriyama A, Aihara Y, Yanagi Y. Outer retinal tubulation in inherited retinal degenerative disease. *Retina* 2013 ; 33 : 1462-5.
- [10] Goldberg NR, Greenberg JP, Laud K, et al. Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina* 2013 ; 33 : 1871-6.
- [11] Ellabban AA, Hangai M, Yamashiro K, et al. Tomographic fundus features in pseudoxanthoma elasticum : comparison with neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients. *Eye (Lond)* 2012 ; 26 : 1086-94.
- [12] Benhamou N, Souied EH, Zolf R, et al. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy : a study by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 135 : 362-7.
- [13] Spaide RF, Noble K, Morgan A, Freund KB. Vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 1392-400.
- [14] Finger RP, Charbel Issa P, Kellner U, et al. Spectral domain optical coherence tomography in adult-onset vitelliform macular dystrophy with cuticular drusen. *Retina* 2010 ; 30 : 1455-64.
- [15] Mimoun G, Caillaux V, Querques G, et al. Ranibizumab for choroidal neovascularization associated with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy : one-year results. *Retina* 2013 ; 33 : 513-21.
- [16] Coscas F, Puche N, Coscas G, et al. Comparison of macular choroidal thickness in adult onset foveomacular vitelliform dystrophy and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 64-9.
- [17] Leng T, Rosenfeld PJ, Gregori G, et al. Spectral domain optical coherence tomography characteristics of cuticular drusen. *Retina* 2009 ; 29 : 988-93.
- [18] Querques G, Guigui B, Levezuel N, et al. Insights into pathology of cuticular drusen from integrated confocal scanning laser ophthalmoscopy imaging and corresponding spectral domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 ; 249 : 1617-25.
- [19] Pilli S, Zawadzki RJ, Werner JS, Park SS. High-resolution Fourier-domain optical coherence tomography findings in vitelliform detachment associated with basal laminar drusen. *Retina* 2011 ; 31 : 812-4.
- [20] Finger RP, Charbel Issa P, Kellner U, et al. Spectral domain optical coherence tomography in adult-onset vitelliform macular dystrophy with cuticular drusen. *Retina* 2010 ; 30 : 1455-64.
- [21] Meyerle CB, Smith RT, Barbazetto IA, Yannuzzi LA. Autofluorescence of basal laminar drusen. *Retina* 2007 ; 27 : 1101-6.

Œdème maculaire et pathologies de l'interface vitréomaculaire

COORDONNÉ PAR J.-F. KOROBELNIK

1 – ŒDÈMES DES MEMBRANES ÉPIMACULAIRES

J.-P. BERROD

L'essentiel

- ▶ L'association d'un œdème maculaire (OM) à une membrane épimaculaire est fréquente ; elle va du simple épaissement diffus à la présence de kystes intrarétiniens et d'un décollement séreux rétinien.
- ▶ L'OM peut être initial ou apparaître secondairement après la vitrectomie.
- ▶ La présence de kystes intrarétiniens doit faire éliminer une pathologie associée (dégénérescence maculaire liée à l'âge compliquée de néovaisseaux, occlusion de branche veineuse par exemple).
- ▶ La présence d'un OM préopératoire ne semble pas assombrir le pronostic fonctionnel postopératoire.
- ▶ Un OM peut apparaître après la vitrectomie ; il régresse spontanément dans la majorité des cas. S'il se chronicise, il peut être traité par injections sous-conjonctivales ou intravitréennes de corticoïdes.

I Définition

L'œdème microkystique de la macula (OMM) est défini par la présence de microkystes localisés préférentiellement au niveau de la couche nucléaire interne [1]. Les espaces optiquement vides sont de forme carrée ou rectangulaire avec au moins un côté concave (fig. 13-1a). N'ayant pas de paroi évidente, ils justifient le qualificatif de « pseudo-kyste » [2].

Les membranes épimaculaires (MEM) sont des proliférations fibrocellulaires non vascularisées se développant à la surface de la rétine maculaire. Elles sont idiopathiques ou associées aux déchirures rétiniennes, à la rétinopathie diabétique, aux occlusions veineuses, à la dégénérescence maculaire ou aux uvéites. Selon la sévérité de la prolifération et de la traction, les MEM entraînent des plis et une déformation limitée à la rétine interne ou

étendue à la rétine externe induisant un décollement par traction (fig. 13-2a et 13-3a).

L'aspect ophtalmoscopique des MEM varie de la maculopathie cellophane avec reflet à peine visible à la striation ondulée et étendue de la rétine interne accompagnée d'une tortuosité vasculaire.

I Formes cliniques

L'œdème maculaire des membranes peut être initial ou secondaire au pelage. Les membranes les plus actives sont responsables d'un épaissement rétinien visible et mesurable en tomographie à cohérence optique (*optical coherence tomography* ou OCT) qui peut être assimilé à un œdème intrarétinien diffus lorsqu'il dépasse



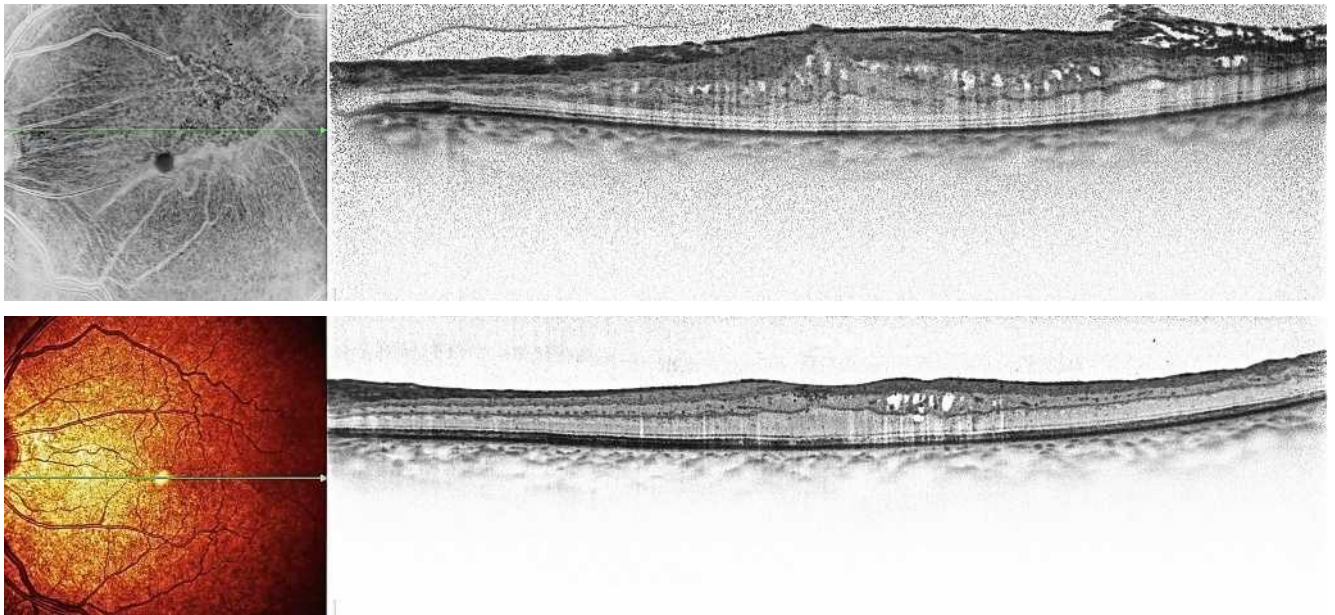


Fig. 13-1 Membrane épimaculaire épaisse avec plis de pleine épaisseur en temporal inférieur.

a. Aspect préopératoire objectivant des cavités pseudo-kystiques dans la couche nucléaire interne. b. Aspect postopératoire montrant un déplissement de la rétine avec disparition des microkystes dans la portion interpapillomaculaire. Les kystes persistent en temporal dans la zone épaissie par la membrane.

a
b

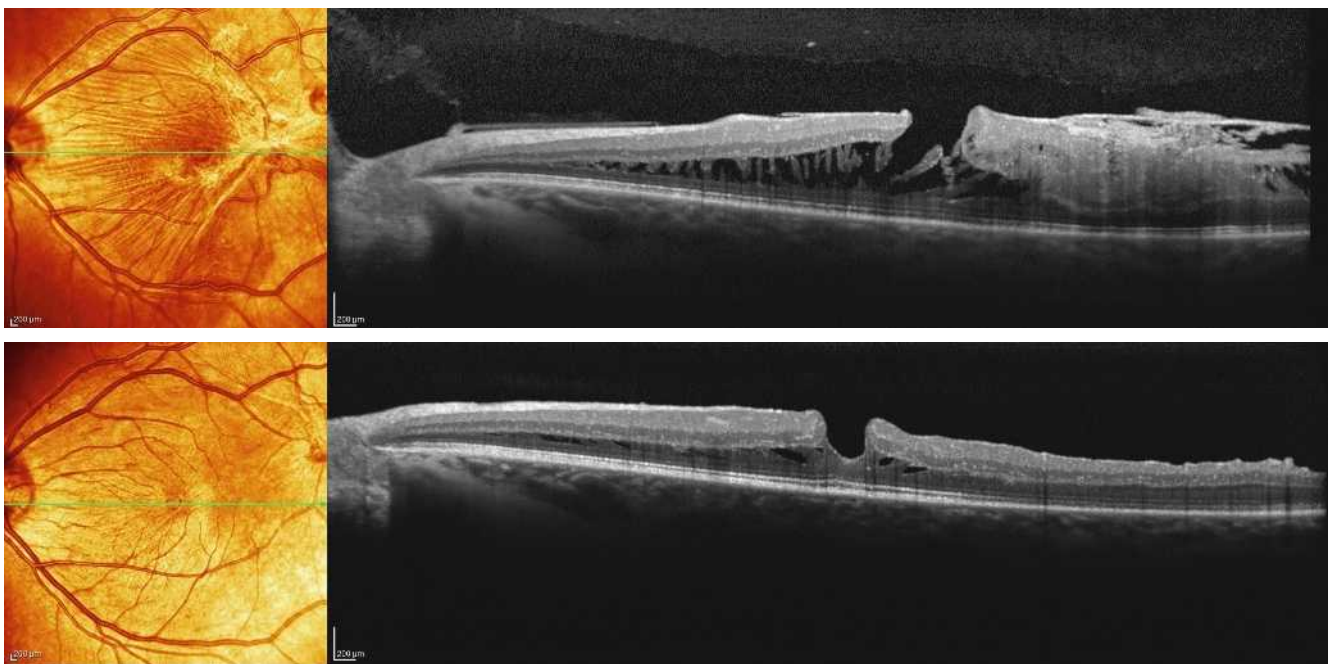


Fig. 13-2 Membrane épimaculaire épaisse avec pseudo-trou maculaire.

a. Pli de pleine épaisseur en temporal et cavités kystiques de la couche nucléaire externe en interpapillomaculaire. b. Aspect postopératoire montrant la régression du pseudo-trou maculaire et des kystes de la nucléaire externe.

a
b

300 μ en *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT). La contraction d'une MEM entourant la fovéa modifie ses contours, formant un pseudo-trou éventuellement associé à des cavités kystiques de la nucléaire interne ou externe objectivées en OCT (fig. 13-2). Il est difficile de préciser si l'œdème est la cause de la membrane ou la conséquence de la traction exercée sur la limitante interne [3]. La MEM peut être associée à des hémorragies, ou à des nodules cotonneux témoignant d'une altération du flux axoplasmique dans les fibres optiques. Dans les formes marquées d'œdème, on retrouve sur l'OCT des pseudo-kystes dans la couche

nucléaire interne (fig. 13-1) pouvant se propager à la couche nucléaire externe ou s'associer à un décollement séreux rétinien témoignant d'un œdème avancé (fig. 13-3 et 13-4) [4].

On distingue les MEM présentant un œdème initial visible en OCT, sous la forme de kystes des couches internes ou de schisis tractionnel de la nucléaire externe (fig. 13-1 à 13-3), des membranes qui se compliquent d'un œdème post-pelage (fig. 13-4). Compte tenu de la multiplicité des présentations et en l'absence de définition univoque, le tableau de l'œdème maculaire clinique *significatif* représente une forme clinique à rechercher lors de

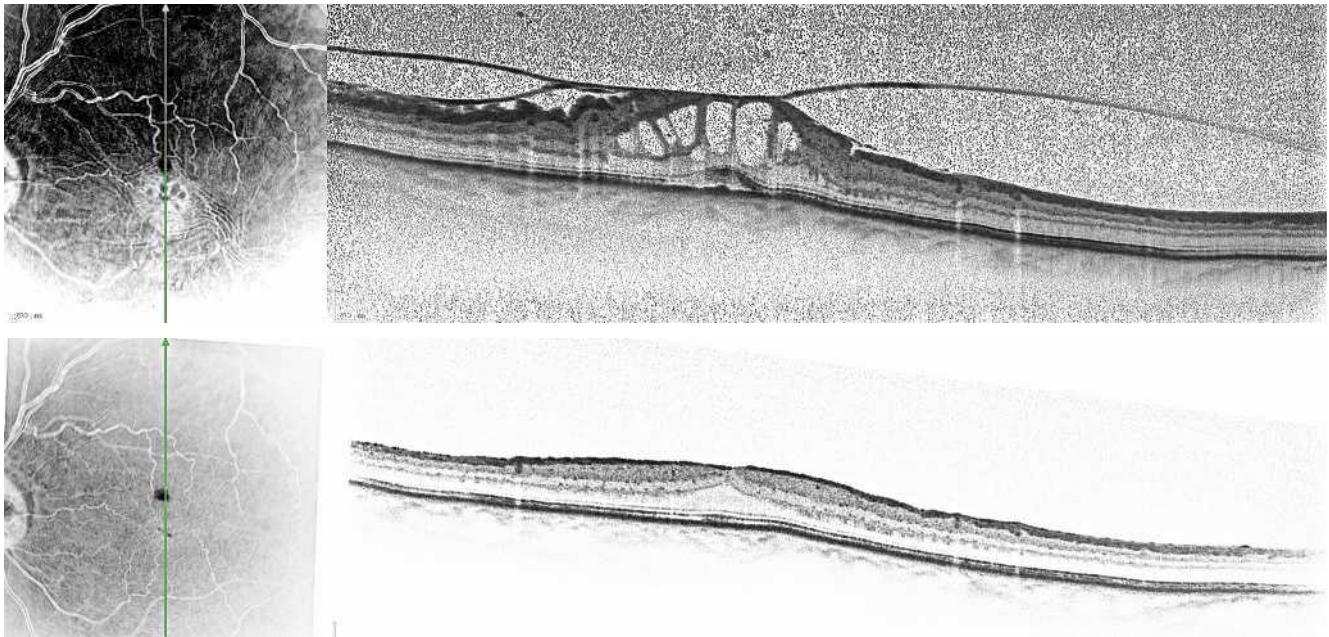


Fig. 13-3 Membrane avec traction vitréomaculaire.

a. Adhérence vitréomaculaire avec membrane épimaculaire et plissement de la limitante interne. On note de volumineuses cavités kystiques périfovéolaires (œdème cystoïde) associées à un décollement séreux sous-fovéolaire avec interruption de la ligne ellipsoïde. b. Aspect post-vitrectomie-pelage montrant une disparition complète de l'œdème cystoïde et une diminution de l'épaisseur maculaire. La continuité de la ligne ellipsoïde est rétablie.

a |
b |

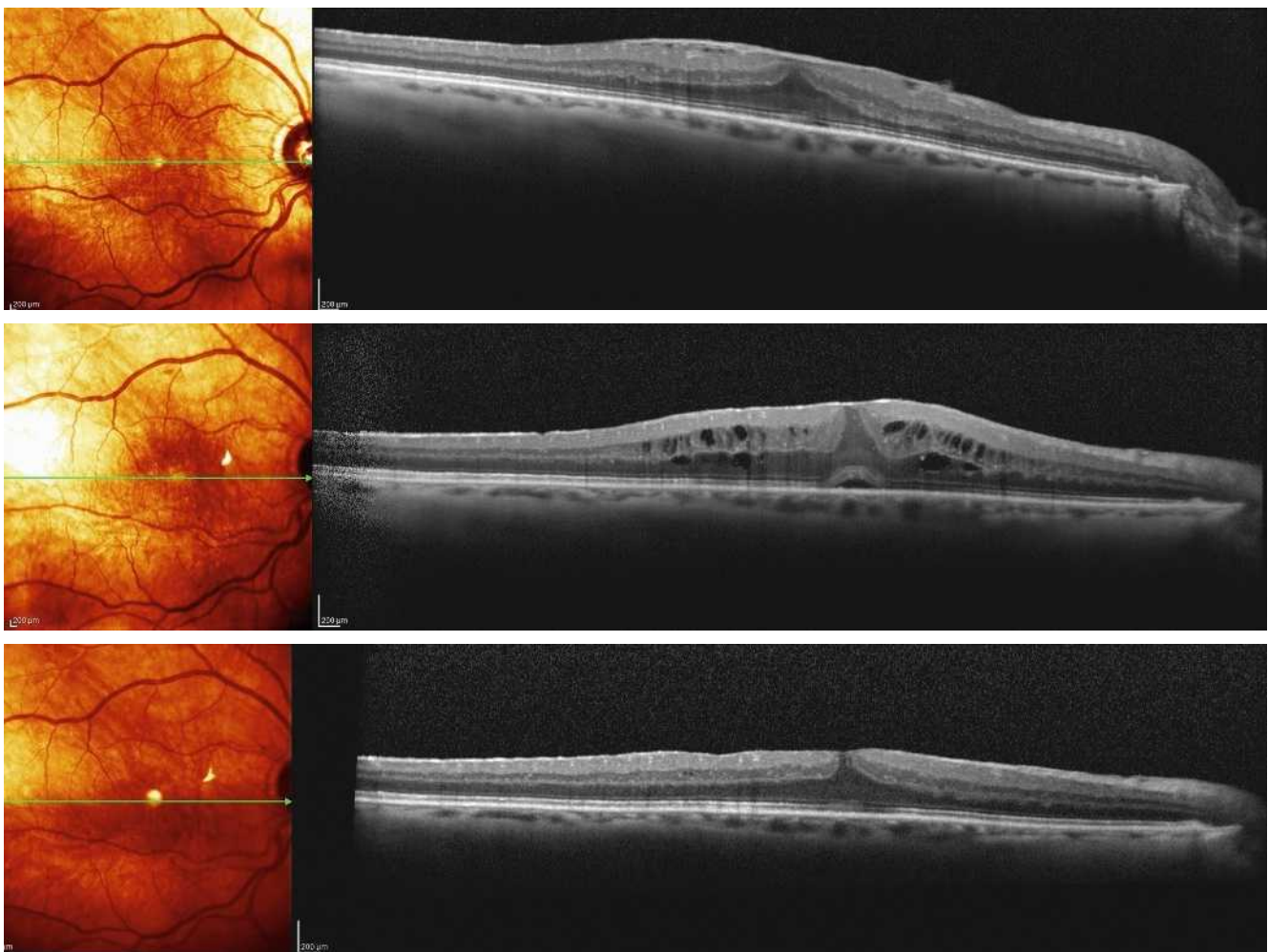


Fig. 13-4 Membrane épimaculaire peu évoluée débutant sur la fovéa.

a. Épaississement diffus à 420 μ avec plis de la surface sans œdème microkystique. b. Aspect post-vitrectomie objectivant à M1 un important œdème microkystique de la nucléaire interne et externe avec début de décollement séreux fovéolaire. c. Récupération anatomique et fonctionnelle satisfaisante 2 mois après injection sous-conjonctivale de 8 mg d'acétate de triamcinolone.

a |
b |
c |

l'évaluation des résultats du pelage. Il s'agit d'une baisse d'acuité visuelle objective ou subjective associée à un épaissement rétinien et à la présence de cavités kystiques visibles en OCT au niveau des couches internes ou externes de la rétine [5].

Épidémiologie de l'œdème associé aux membranes épimaculaires

Peu d'études renseignent sur la fréquence de l'œdème maculaire initial ou postopératoire dans les MEM. Cela tient au fait qu'il n'y a pas de définition unique concernant l'œdème des MEM, ni de recommandations pour le rechercher et l'évaluer. L'angiographie à la fluorescéine objective chez certains patients des zones de diffusion, mais elle ne fait pas partie du bilan standard des MEM. L'OCT réalisée en cas de syndrome maculaire permet d'objectiver la MEM, d'apprécier le profil fovéolaire et de mesurer l'épaisseur des différentes couches ainsi que l'épaisseur totale de la macula. L'œdème est généralement défini par un gonflement de la macula associé à un effacement ou une inversion de la dépression fovéolaire. Dans une étude prospective sur l'incidence de l'œdème maculaire postopératoire, la définition reposait sur un épaissement rétinien supérieur à 272 μ en *time-domain optical coherence tomography* (TD-OCT) [6], alors que dans des études plus récentes les auteurs recherchaient la présence de pseudo-kystes de la nucléaire interne en SD-OCT [7], ou l'épaissement total de la rétine associé à une modification subjective ou objective de l'acuité visuelle [5]. Cette variabilité dans les définitions et dans les types d'études explique que la fréquence de l'œdème postopératoire dans les membranes idiopathiques varie de 100 à 13,63 % [6–8]. Une étude de cohorte à propos de 1303 patients ayant bénéficié d'un OCT avant toute intervention a retrouvé un OMM initial chez 10 % des patients. L'OMM était secondaire à une membrane chez 1,88 % des patients de la cohorte [4].

Physiopathologie de l'œdème des membranes épimaculaires

L'œdème est le résultat de l'accumulation de fluide dans les couches rétinienne au sein de la fovéa. Il est responsable d'un épaissement rétinien qui caractérise également la membrane épirétinienne. Il peut être lié à la traction induite par la membrane sur les capillaires rétiens responsables d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, mais également à une souffrance des cellules bipolaires ou des photorécepteurs, secondaire à la prolifération gliale induite par l'inflammation, l'ischémie ou la traction. Il s'agit donc le plus souvent d'un œdème extracellulaire. Les tractions chroniques sur les cellules bipolaires ou ganglionnaires peuvent engendrer un œdème intracellulaire conduisant à une dégénérescence kystique de la couche nucléaire interne [9].

L'œdème peut également compliquer le pelage de la membrane limitante interne. Des kystes apparaissent au niveau des

couches internes et externes dans les suites immédiates de la vitrectomie ou de manière retardée vers le 3^e mois postopératoire (fig. 13-4) [9]. L'œdème peut également être secondaire à une pathologie vasculaire comme le diabète, l'occlusion veineuse, la dégénérescence maculaire néovasculaire ou compliquer une uvéite, toutes ces affections s'associant fréquemment aux membranes épimaculaires. Enfin l'œdème complique fréquemment toutes les formes de traction vitréomaculaire.

Diagnostic

L'œdème des membranes épimaculaires entraîne une baisse d'acuité visuelle évolutive associée à des métamorphopsies et à un scotome central relatif. La baisse d'acuité initialement lente et progressive s'aggrave rapidement en quelques mois, surtout à la lecture de près avec, chez certains patients, l'apparition d'une diplopie. Le diagnostic de MEM est initialement biomicroscopique. Au fond d'œil, la membrane est visible au niveau de la macula sous la forme d'un voile transparent qui déforme les vaisseaux. Les plis rétiens sont induits par la contraction de la membrane et peuvent être le siège d'une opacification blanchâtre correspondant à des ruptures du transport axoplasmique, réalisant des nodules cotonneux comprimant les fibres optiques. L'aspect de la fovéa est un indicateur du degré de constriction maculaire. L'épaissement de la rétine est le signe le plus constant des MEM ayant entraîné une baisse d'acuité visuelle. Il est particulièrement visible en biomicroscopie lorsqu'il est accompagné de pseudo-kystes témoignant de l'œdème rétinien associé. Cependant dans la majorité des cas, c'est l'OCT qui permet de le constater et de le cartographier.

La survenue d'une baisse d'acuité dans le mois suivant un pelage de membrane doit faire rechercher sur l'OCT la présence de cavités microkystiques au niveau des couches nucléaires (voir fig. 13-1 à 13-3).

Examens complémentaires

Les *rétinophotographies en couleurs*, ainsi que les photographies du fond d'œil en lumière bleue mettent au mieux en évidence la membrane, les constriction, l'étirement et le déplacement du pigment xanthophylle.

L'OCT permet de confirmer le diagnostic de MEM, de préciser son étendue, sa localisation ainsi que l'existence de nœuds de rétraction. Elle apporte des précisions anatomiques sur l'épaisseur et le volume de la macula. L'OCT peut objectiver des microkystes de la couche nucléaire interne, des altérations de la limitante interne ou de la ligne de l'article externe des photorécepteurs. L'OCT permet aussi de mettre en évidence des connexions entre membrane et hyaloïde postérieure ainsi que l'existence d'une traction vitréomaculaire [10]. Son rôle est important pour porter les indications thérapeutiques en fonction de l'altération des différentes structures [11]. L'OCT a montré que la disparition complète de l'œdème maculaire peut être très lente, les fluides sous- et intrarétiniens pouvant persister jusqu'à 12 mois après le pelage [12].

L'*angiographie à la fluorescéine* ne fait pas partie du bilan systématique des MEM. Elle objective les anomalies des trajets vasculaires sous forme d'étirement ou de tortuosité, ainsi que la présence de zones de diffusion du colorant.



L'œdème diffus par hyperperméabilité des parois capillaires est responsable d'une fluorescence mal délimitée aux temps tardifs, alors que l'œdème cystoïde est associé à la présence de cavités hyperfluorescentes bien délimitées au niveau de la couche nucléaire interne ou de la plexiforme interne. Dans les œdèmes intracellulaires, l'angiographie n'objectivera ni remplissage cystoïde ni diffusion, et sera peu contributive au diagnostic étiologique ainsi qu'au pronostic.

Traitement

INDICATIONS OPÉRATOIRES

Les critères habituellement retenus pour opérer une MEM sont la baisse d'acuité récente et progressive avec aggravation du scotome relatif et des métamorphopsies. Il est habituel d'intervenir dès que l'acuité visuelle s'approche de 5/10 surtout si la baisse visuelle est symptomatique.

La découverte de cavités kystiques sur l'OCT doit faire rechercher une pathologie vasculaire ou inflammatoire associée qui doit être prise en charge avant de poser une indication opératoire (e-cas cliniques 13-1 et 13-2) [13]. Si la membrane est idiopathique, il faut évaluer l'intégrité de la membrane limitante élastique externe ainsi que celle de la jonction des segments internes et externes des photorécepteurs qui sont des facteurs prédictifs de récupération fonctionnelle après pelage [14]. L'existence de cavités kystiques au niveau des couches nucléaires serait un facteur de moindre récupération fonctionnelle et également d'œdème postopératoire. Bien que les résultats soient variables selon les études, la présence de logettes kystiques ne constitue pas une contre-indication au pelage de la membrane ni de la limitante interne, mais il manque toutefois des données sur ce dernier point [15].

TECHNIQUES OPÉRATOIRES

ANESTHÉSIE

L'intervention pratiquée en ambulatoire est réalisée sous anesthésie locorégionale par injection péribulbaire ou sous-ténonienne d'un mélange un tiers Xylocaïne® et deux tiers Naropéine® afin d'obtenir une akinésie complète sans chémosis.

VITRECTOMIE

La vitrectomie est réalisée en transconjonctival 23, 25 ou 27 G après décontamination soigneuse des culs-de-sac par lavage à la povidone iodine (Bétadine®) 5 % pendant 2 minutes. Le système panoramique associé au microscope opératoire permet de contrôler les tractions sur la périphérie rétinienne et de faciliter la manipulation du colorant (Brillant Blue G) pendant la chirurgie.

Le pelage de la membrane est étendu à toute l'aire maculaire en essayant par une prise superficielle débutée en sous-fovéolaire de ne peler que la membrane. La limitante interne est ensuite colorée une seconde fois et la décision de son ablation totale ou partielle est discutée au cas par cas selon la sévérité de la rétraction et le type d'œdème diffus ou cystoïde. En cas de logette rétrofovéale, il est préférable de conserver un patch fovéolaire de limitante interne afin de prévenir l'évolution vers un trou maculaire. La membrane limitante interne est une structure identifiable et clivable de 2,5 µ d'épaisseur séparant le vitré des pieds des cellules de Müller, ce qui suggère qu'elle dérive des cellules gliales [16].

Il est recommandé chez les patients phaqes de plus de 60 ans d'associer une phaco-émulsification du cristallin afin d'éviter d'opérer secondairement la cataracte qui survient dans l'année suivant l'opération chez 70 % des patients. Il a été prouvé par plusieurs études que ce geste n'aggrave pas l'œdème maculaire [17], alors que la chirurgie de la cataracte sur un œil vitrectomisé présente un risque élevé d'œdème maculaire [18].

COMPLICATIONS

– Le décollement de rétine était la complication la plus redoutée avec une fréquence qui allait jusqu'à 5 %. Les techniques transconjonctivales associées à la visualisation panoramique de la périphérie rétinienne ont réduit le taux de décollement aux alentours de 1 à 2 %.

– L'endophtalmie, avec un taux qui allait jusqu'à 1 %, reste la complication la plus grave. Elle peut être réduite à moins de 0,1 % par la décontamination soigneuse des culs-de-sac et en évitant tout contact entre les gants du chirurgien et l'extrémité des instruments.

– L'œdème maculaire postopératoire dont la fréquence varie de 1 à 64 % est la complication la plus fréquente et la moins évaluée [6, 7, 19]. La moitié des œdèmes est transitoire et régresse vers le 3^e mois sans séquelles fonctionnelles. L'autre moitié a une évolution chronique avec persistance au-delà de 6 mois et un retentissement négatif sur la récupération fonctionnelle. Enfin, il a été décrit chez 1 % des patients un œdème sous forme de kystes allongés au niveau de la nucléaire interne survenant au 3^e mois postopératoire. L'absence d'hyperfluorescence ou de diffusion angiographique est en faveur d'une souffrance cellulaire qui pourrait être liée au pelage de la membrane limitante interne [9].

TRAITEMENT MÉDICAL DE L'ŒDÈME POSTOPÉRAIRE DES MEMBRANES ÉPIMACULAIRES

Le traitement préventif est fondé sur la diminution des facteurs inflammatoires liés à la chirurgie en réduisant les traumatismes peropératoires ainsi que l'utilisation d'épinéphrine, de colorants toxiques ou l'excès de photocoagulation laser [20]. Le traitement postopératoire associe anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et stéroïdiens locaux (collyres) pendant un minimum de 4 semaines. Une étude a montré que l'utilisation du dorzolamide 3 fois par jour pendant 3 mois réduisait le flare de l'humeur aqueuse ainsi que le risque d'OMM postopératoire [21]. En cas de non-réponse, une injection sous-conjonctivale de 8 mg d'acétate de triamcinolone peut être proposée ainsi qu'une injection intravitréenne d'un implant de dexaméthasone [22]. Par contre, l'injection d'anti-vascular endothelial growth factor ou anti-VEGF (bévacizumab) dans la cavité vitréenne ne semble pas avoir d'effet positif sur l'évolution de l'OMM [23].

RÉSULTATS POSTOPÉRAIRES

La chirurgie des MEM, même en présence d'un OMM, donne des résultats satisfaisants avec progression selon l'acuité initiale de 2 à 4 lignes ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) chez 80 % des patients [15]. On observe également une régression des métamorphopsies chez plus de la moitié des patients. La rapidité de la récupération après pelage est variable, les meilleurs cas récupérant en 1 mois [24], alors qu'en présence d'œdème le délai peut-être supérieur à 6 mois [12]. Le pelage spécifique des membranes épitréiniennes compliquées d'OMM n'a toutefois pas fait l'objet d'études récentes confirmant les résultats anatomiques et fonctionnels.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, et al. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain* 2012 ; 135 : 1786-93.
- [2] Querques G, Coscas F, Forte R, et al. Cystoid macular degeneration in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 152 : 100-107 e2.
- [3] Koo HC, Rhim WI, Lee EK. Morphologic and functional association of retinal layers beneath the epiretinal membrane with spectral-domain optical coherence tomography in eyes without photoreceptor abnormality. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012 ; 250 : 491-8.
- [4] Burggraaff MC, Trieu J, de Vries-Knoppert WA, et al. The clinical spectrum of microcystic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 952-61.
- [5] Henderson BA, Kim JY, Ament CS, et al. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007 ; 33 : 1550-8.
- [6] Kim SJ, Martin DF, Hubbard GB 3rd, et al. Incidence of postvitrectomy macular edema using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 1531-7.
- [7] Frisina R, Pinackatt SJ, Sartore M, et al. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 ; 253 : 47-56.
- [8] Poliner LS, Olk RJ, Grand MG, et al. Surgical management of premacular fibroplasia. *Arch Ophthalmol* 1988 ; 106 : 761-4.
- [9] Sigler EJ, Randolph JC, Charles S. Delayed onset inner nuclear layer cystic changes following internal limiting membrane removal for epimacular membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 ; 251 : 1679-85.
- [10] Koizumi H, Spaide RF, Fisher YL, et al. Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 509-517.
- [11] Do DV, Cho M, Nguyen QD, et al. Impact of optical coherence tomography on surgical decision making for epiretinal membranes and vitreomacular traction. *Retina* 2007 ; 27 : 552-6.
- [12] Uchino E, Uemura A, Doi N, Ohba N. Postsurgical evaluation of idiopathic vitreomacular traction syndrome by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 132 : 122-3.
- [13] Brar M, Yuson R, Kozak I, et al. Correlation between morphologic features on spectral-domain optical coherence tomography and angiographic leakage patterns in macular edema. *Retina* 2010 ; 30 : 383-9.
- [14] Chhablani JK, Kim JS, Cheng L, et al. External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012 ; 250 : 1415-20.
- [15] Ma SS, Barloon S, Maberley AL, Kestle J. Effect of macular edema on surgical visual outcome in eyes with idiopathic epiretinal membrane. *Can J Ophthalmol* 1996 ; 31 : 183-6.
- [16] Abdelkader E, Lois N. Internal limiting membrane peeling in vitreo-retinal surgery. *Surv Ophthalmol* 2008 ; 53 : 368-96.
- [17] Dugas B, Ouled-Moussa R, Lafontaine PO, et al. Idiopathic epiretinal macular membrane and cataract extraction: combined versus consecutive surgery. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 302-6.
- [18] Mylonas G, Sacu S, Deak G, et al. Macular edema following cataract surgery in eyes with previous 23-gauge vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 155 : 253-259e2.
- [19] Savastano A, Savastano MC, Barca F, et al. Combining cataract surgery with 25-gauge high-speed pars plana vitrectomy: results from a retrospective study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 299-304.
- [20] Tognetto D, Haritoglou C, Kampik A, Ravalico G. Macular edema and visual loss after macular pucker surgery with ICG-assisted internal limiting membrane peeling. *Eur J Ophthalmol* 2005 ; 15 : 289-91.
- [21] Suzuki T, Hayakawa K, Nakagawa Y, et al. Topical dorzolamide for macular edema in the early phase after vitrectomy and epiretinal membrane removal. *Clin Ophthalmol* 2013 ; 7 : 549-53.
- [22] Taney LS, Bauman CR, Duker JS. Sustained-release dexamethasone intravitreal implant for persistent macular edema after vitrectomy for epiretinal membrane. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015 ; 46 : 224-8.
- [23] Chen CH, Wu PC, Liu YC. Intravitreal bevacizumab injection therapy for persistent macular edema after idiopathic macular epiretinal membrane surgery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011 ; 27 : 287-92.
- [24] Kim J, Rhee KM, Woo SJ, et al. Long-term temporal changes of macular thickness and visual outcome after vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 150 : 701-709e1.

2 – SYNDROME DE TRACTION VITRÉOMACULAIRE

C. ZECH

L'essentiel

- ▶ La classification des anomalies de l'interface vitréomaculaire distingue les adhérences vitréomaculaires, les tractions vitréomaculaires et les trous maculaires.
- ▶ L'adhérence vitréomaculaire correspond au stade initial du décollement postérieur du vitré et évolue le plus souvent vers un décollement postérieur du vitré complet sans complication.
- ▶ La traction vitréomaculaire (TVM) est caractérisée par la persistance d'une adhérence vitréomaculaire et d'un épaississement rétinien maculaire associés à des modifications intrarétiniennes. L'adhérence peut être focale (< 1500 μ) ou étendue (≥ 1500 μ).
- ▶ Une vitrectomie est indiquée en cas de TVM associée à une baisse d'acuité visuelle sévère.
- ▶ La meilleure indication de la vitréolyse est une TVM localisée associée à une baisse visuelle modérée, et sans membrane épitréiniennne associée.

Définitions

– Le syndrome de traction vitréomaculaire (STVM) correspond à un décollement incomplet du vitré associé à la persistance d'une adhérence vitréenne sur la macula, à l'origine d'une déformation anatomique, d'un œdème maculaire et d'un retentissement fonctionnel.

– Le décollement postérieur du vitré (DPV) correspond à la séparation entre la hyaloïde postérieure et la couche rétinienne

la plus interne, la limitante interne. Le DPV débute au pôle postérieur de chaque côté de la fovéa et se complète progressivement jusqu'au collapsus vitréen. Uchino a proposé une classification en quatre stades correspondant à l'évolution chronologique du DPV [1]. L'apport de la tomographie à cohérence optique (OCT) a été considérable pour la compréhension des phénomènes localisés au niveau de l'interface vitréorétinien et surtout pour la compréhension de la formation des trous maculaires [2].



Clinique

Il n'y a pas de signe clinique spécifique en rapport avec le STVM. Il s'agit d'un syndrome maculaire habituel, associant une baisse de l'acuité visuelle et des métamorphopsies évoluant progressivement depuis plusieurs mois. La baisse de l'acuité visuelle est variable. Elle dépend de la durée d'évolution du STVM et de l'importance de l'atteinte rétinienne. Les métamorphopsies dépendent également de ces deux facteurs. Il est intéressant de noter que la baisse de l'acuité visuelle évolue de façon parallèle avec l'importance des métamorphopsies. Il n'est pas classique d'observer par exemple une petite baisse de l'acuité visuelle avec des métamorphopsies importantes ou l'inverse comme on peut le voir parfois pour les membranes épitréiniennes. Ici en effet, l'importance des métamorphopsies est directement liée à l'importance de l'atteinte rétinienne et donc l'importance de la dégradation de l'acuité visuelle. Il est utile de rappeler la nécessité d'un interrogatoire clinique bien conduit qui permettra de mesurer le retentissement fonctionnel. En effet, au stade très précoce, on peut voir parfois des patients se plaindre d'un trouble visuel central modéré avec une acuité visuelle parfaitement conservée. La plainte visuelle peut correspondre à une lettre qui s'efface lors de la lecture correspondant à une atteinte centrée sur la fovéa.

Au fond d'œil, l'aspect est très variable. À un stade débutant comme ci-dessus, on ne retrouve pas d'anomalie visible au niveau maculaire, tout au plus une perte du reflet fovéolaire. À un stade plus évolué, on notera un œdème centré sur la macula avec parfois plusieurs logettes cystoïdes visibles. Le vitré est non décollé et on n'observe pas d'anneau prépapillaire.

On peut visualiser une condensation vitrénne en avant de la fovéa correspondant à l'adhérence du vitré sur la macula. Il existe parfois aussi une brillance sur le pôle postérieur traduisant la présence d'une membrane épitréiniennne.

Examens complémentaires

Avant l'apparition de l'OCT, le STVM était considéré comme le point de départ de l'évolution vers le trou maculaire avec la

description d'une classification biomicroscopique des anomalies maculaires [3]. On parlait alors de menace de trou maculaire. Dans la nouvelle classification, on parle maintenant de traction vitréomaculaire (TVM) focale ou étendue.

Grâce à l'évolution de la technologie, l'OCT est devenu l'examen de référence par sa facilité d'utilisation, sa précision et sa reproductibilité. Il est heureusement maintenant accessible à tous. Il permet l'analyse précise de l'interface vitréorétinienne et de ses différentes anomalies.

Un groupe international d'experts (International Vitreomacular Traction Study Group) a présenté récemment une nouvelle classification des anomalies de l'interface vitréomaculaire distinguant les adhérences vitréomaculaires (AVM), les TVM et les trous maculaires [4]. Cette classification internationale a secondairement été adaptée pour notre utilisation en France [5].

Classification des anomalies de l'interface vitréomaculaire (tableau 13-1)

Lorsqu'on analyse cette nouvelle classification, on note qu'elle décrit une évolution chronologique d'un DPV qui se déroule de façon anormale. Tout d'abord, sont décrites les AVM (fig. 13-5). Il s'agit d'un premier stade du DPV, DPV incomplet, où l'on constate que le vitré est décollé de chaque côté de la macula avec cependant la persistance d'une adhérence fovéolaire. Il n'existe à ce stade aucune force mécanique de traction sur la macula et il n'y a donc aucune modification anatomique de la fovéa en OCT. On ne peut pas encore parler d'évolution pathologique du DPV. En effet, il s'agit en général d'une découverte systématique faisant souvent suite à une atteinte maculaire de l'autre œil. Il n'y a aucune modification de l'acuité visuelle ni métamorphopsie.

L'évolution est en rapport avec la poursuite du décollement postérieur du vitré. Normalement, le vitré se détache et tout rentre dans l'ordre. C'est l'évolution habituelle, celle-ci se fait dans la grande majorité des cas de façon très discrète et est souvent accompagnée par la perception de myodésopsies.

Tableau 13-1 – Correspondance entre l'ancienne et la nouvelle classification.

Type de lésions	Description	Ancienne classification	Nouvelle classification
Décollement du vitré périfovéolaire	Adhérence sur la macula, pas de retentissement sur la rétine	Trou maculaire stade 0	Adhérence vitréomaculaire Focale si < 1500 µ Élargie si ≥ 1500 µ
Syndrome de traction vitréomaculaire	Épaississement de la macula par la traction vitrénne, atteinte de la rétine interne ± externe	Menace de trou maculaire stades 1A 1B	Traction vitréomaculaire Focale si < 1500 µ Élargie si ≥ 1500 µ Isolée ou associée à une membrane épitréiniennne
Trou maculaire	Hyaloïde adhérente à l'opercule rétinien	Trou maculaire stade 2	Trou maculaire avec traction vitréomaculaire Petit ≤ 250 µ Moyen 250–400 µ Large > 400 µ
Trou maculaire	Le vitré est décollé du pôle postérieur, encore adhérence du vitré à la papille	Trou maculaire stade 3	Trou maculaire sans traction vitréomaculaire Petit ≤ 250 µ Moyen 250–400 µ Large > 400 µ
Trou maculaire	Le vitré est complètement décollé	Trou maculaire stade 4	Trou maculaire sans traction vitréomaculaire Petit ≤ 250 µ Moyen 250–400 µ Large > 400 µ

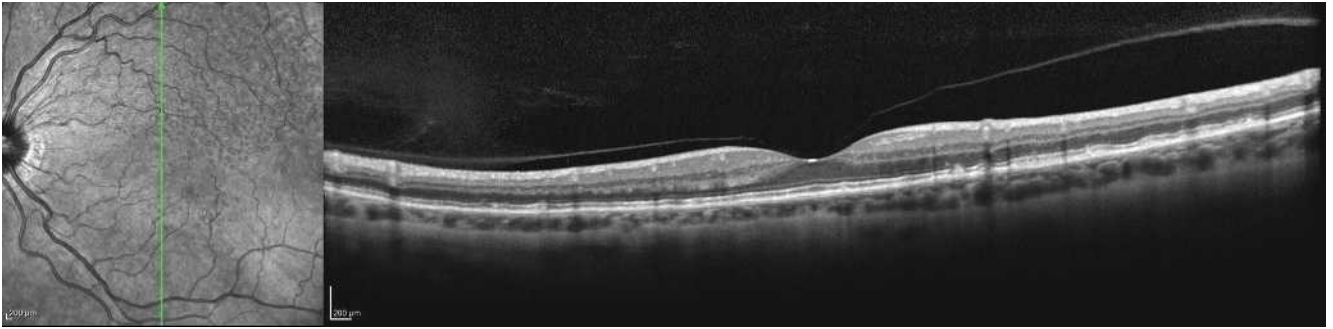


Fig. 13-5 Adhèrece vitréomaculaire.

Si le vitré reste adhérent à la fovéa, on constate la poursuite du DPV et on peut alors observer le stade de TVM. L'OCT montre dans ce cas une hyaloïde postérieure très réfléchive tirant sur la fovéa et induisant un épaissement maculaire. Le retentissement maculaire est très variable et dépend de la durée d'évolution (fig. 13-6). L'épaississement de la macula est variable. S'il est important, il peut alors exister une désorganisation d'un tissu rétinien externe avec de nombreuses logettes d'œdèmes cystoïdes (fig. 13-7a et b).

Avec la nouvelle classification, un nouveau paramètre est à prendre en compte et à mesurer, c'est la largeur du contact entre le vitré et la surface rétinienne. Ici, on parle de TVM focale ou étendue si cette zone de contact est inférieure ou supérieure à 1 500 μ (fig. 13-7c). Elle peut être isolée ou associée à une membrane épirétinienne.

I Traitement

L'avantage de la nouvelle classification est une approche simplifiée des anomalies de l'interface vitréorétinien qui permet d'aider à la prise de décision thérapeutique. Concernant les AVM, elles sont

considérées comme une évolution logique du DPV, il n'y a donc pas de traitement spécifique à envisager. Il s'agit en général d'une découverte systématique et il n'y a pas de surveillance particulière, sauf si l'autre œil a présenté une pathologie de l'interface. On demandera alors au patient de rester vigilant et de consulter en cas de baisse de l'acuité visuelle et/ou de métamorphopsies.

Dans le cas des TVM, il faut savoir être patient si la baisse de l'acuité visuelle n'est pas trop importante et si la gêne fonctionnelle reste faible. En effet, on peut observer parfois une amélioration spontanée avec une traction qui cède spontanément (fig. 13-8 et 13-9a). Le retentissement maculaire localisé seulement au niveau de la rétine interne ou la réalisation d'injections intravitréennes en cas de DMLA associée sont des facteurs favorisant le détachement spontané de la traction [6].

Cependant, en cas de baisse importante de l'acuité visuelle, il faut alors savoir proposer le traitement chirurgical [7]. Celui-ci comportera une vitrectomie et l'ablation d'une éventuelle membrane épirétinienne et/ou limitante interne. On pourra éventuellement y associer l'injection d'une bulle d'air ou de gaz pour lisser la rétine et limiter le risque de passage vers un trou maculaire de pleine épaisseur. Sur le plan fonctionnel, les résultats sont variables et dépendent essentiellement de l'état préopératoire de la rétine et donc de la durée d'évolution de la traction. Les meilleurs résultats

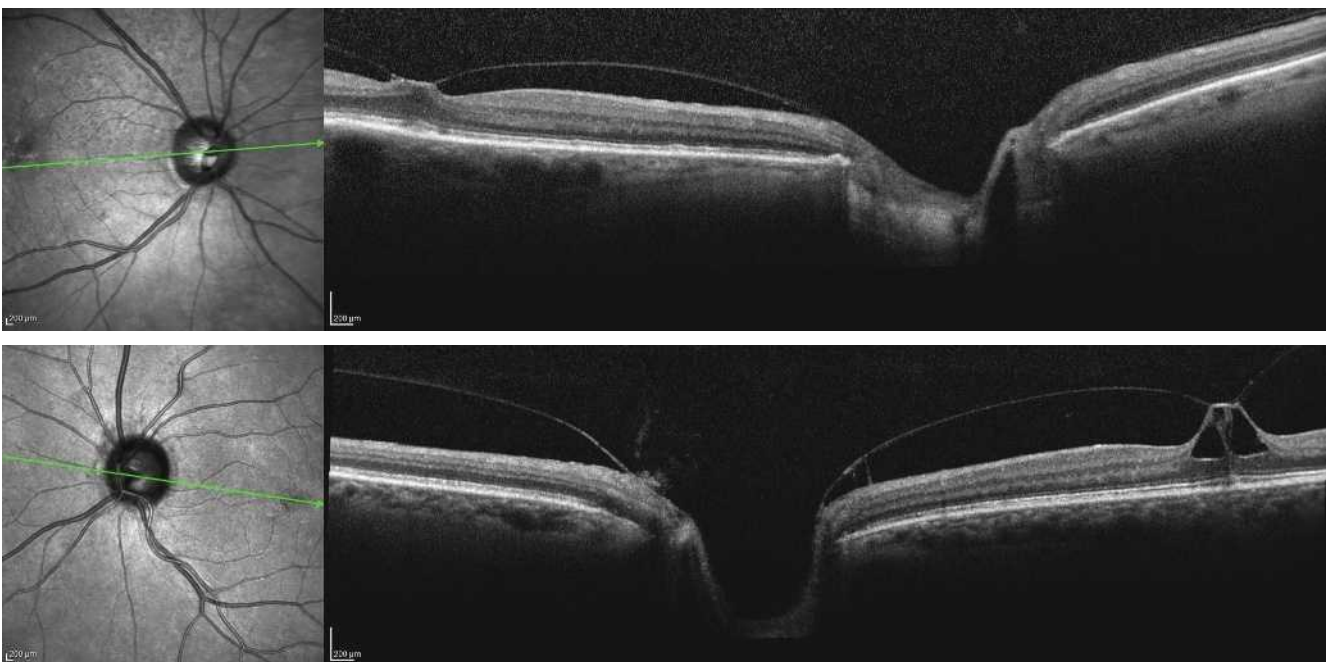


Fig. 13-6 Traction vitréomaculaire (TVM) focale.

a. La rétine externe est intacte. b. La TVM est plus marquée, la rétine externe reste intacte.

a
b

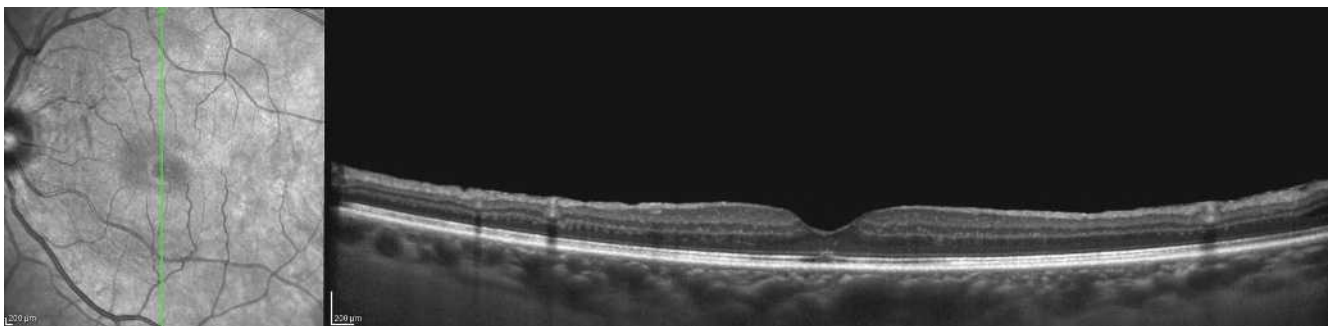
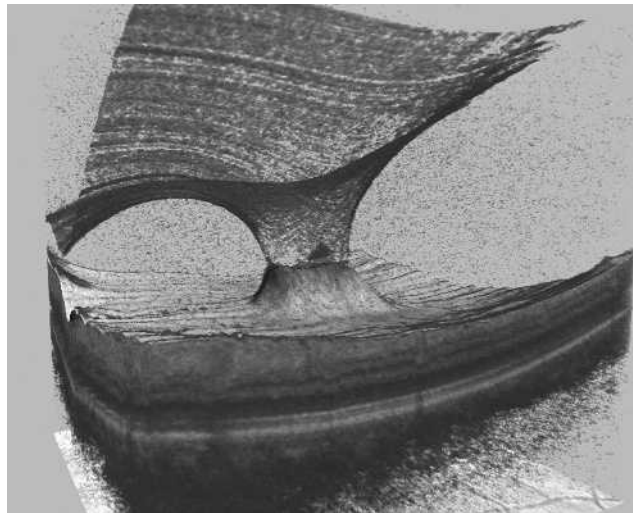
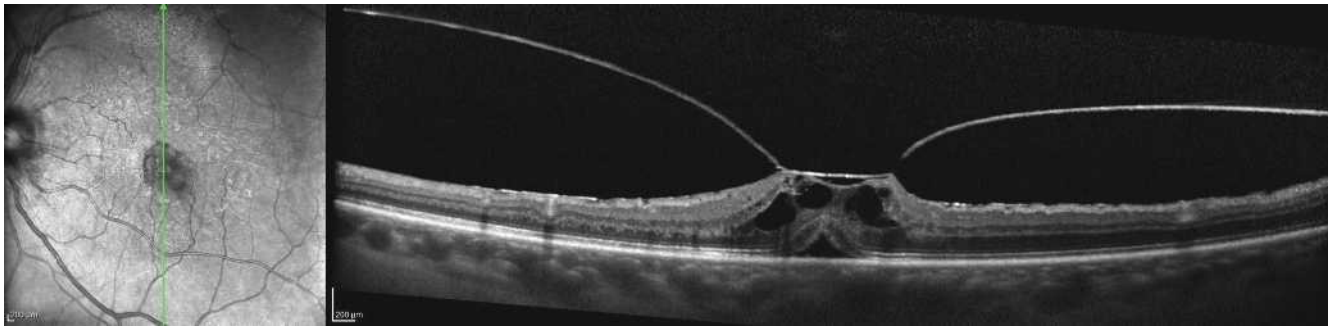


Fig. 13-7 Traction vitréomaculaire focale évoluée.

a. Traction vitréomaculaire focale évoluée, retentissement sur la rétine interne et externe. b. Aspect en 3D, l'adhérence hyaloïdienne reste focalisée sur la macula qui est soulevée. c. Résultat après la chirurgie associant vitrectomie et pelage.

a
b
c

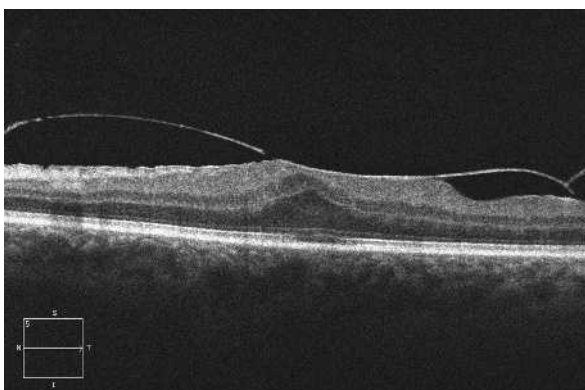


Fig. 13-8 Traction vitréomaculaire étendue car supérieure à 1500 μ (ici 1595 μ) avec épaissement hyaloïdien suggérant une membrane épirétinienne associée.

sont obtenus lorsque la souffrance de la rétine n'a pas été trop importante (fig. 13-9b).

La vitréolyse enzymatique est une nouvelle possibilité de traitement. Il s'agit d'une injection intravitréenne d'une protéase recombinante, l'ocriplasmine (Jetrea®). À la dose de 125 mg en injection unique, elle est active sur la lyse de la fibronectine et de la laminine qui compose l'interface vitréorétinien [8]. La publication de l'étude de phase III en 2012 a permis de susciter beaucoup d'espoir pour le traitement médical des TVM et des trous maculaires. Les premiers résultats ont indiqué que ce traitement était plus efficace que l'injection de placebo [9]. Cette étude a aussi montré que l'efficacité du traitement était meilleure en l'absence de membrane épirétinienne et lorsqu'il existait une AVM inférieure à 1500 μ . De plus, il a été montré que les yeux myopes forts étaient moins réactifs et que les yeux aphakes avaient de meilleures chances d'avoir une traction qui cède. Depuis cette première publication, une étude européenne

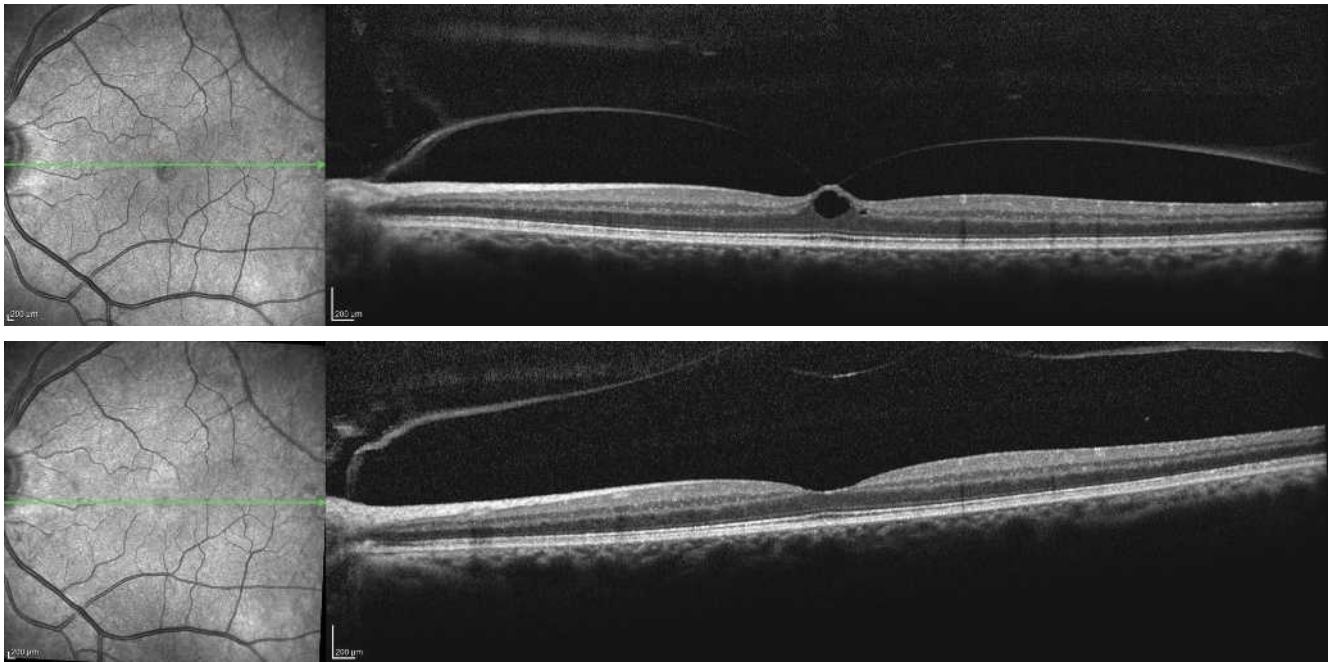


Fig. 13-9 Amélioration spontanée d'une traction vitréomaculaire focale.

a. Traction vitréomaculaire focale. b. Amélioration spontanée, la traction cède après 1 an, la macula redevient normale.

a
b

prospective de phase IV, multicentrique, intégrant 400 patients injectés avec ocriplasmine et suivis pendant 6 mois est en cours, elle va permettre d'affiner les résultats. Les indications de traitement sont limitées aux TVM. Les critères d'exclusion sont la présence d'une membrane épirétinienne, d'une AVM supérieure à 1500 μ et d'un trou maculaire dont la largeur est supérieure à 400 μ . Le critère d'analyse principal est la proportion des patients présentant une TVM qui a cédé 1 mois après une injection intravitréenne unique de 125 mg d'ocriplasmine. L'inclusion

des patients s'est terminée en février 2015 et les résultats de cette étude seront connus début 2016. Cependant, les résultats préliminaires à mi-parcours sur les 202 premiers patients donnent les résultats suivants : sur le plan démographique, il existe une prédominance féminine importante de 80 %. Parmi les 202 patients présentant une TVM, 36 (18 %) présentaient un trou maculaire associé. Concernant les résultats, 1 mois après l'injection, la traction a cédé dans 42,7 % des cas (fig. 13-10). Parmi les patients présentant un trou maculaire, celui-ci s'est fermé dans 28,6 %

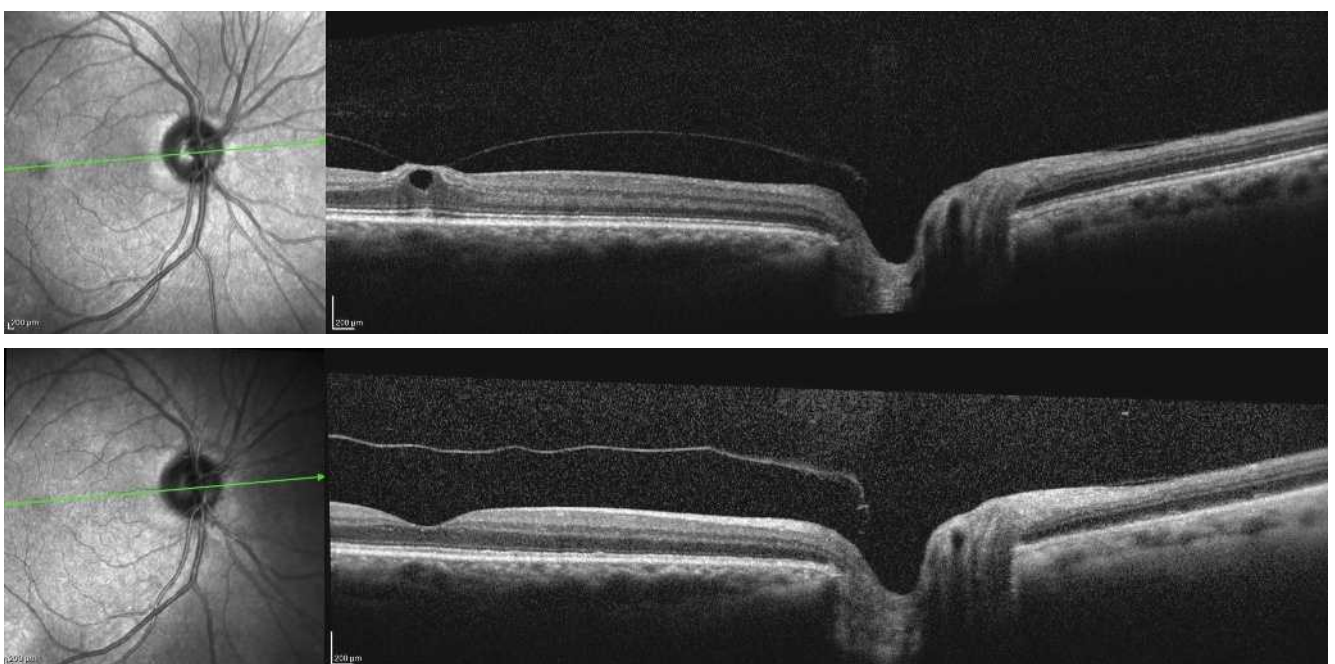


Fig. 13-10 Traction vitréomaculaire traitée par ocriplasmine.

a. Traction vitréomaculaire focale, avant l'injection intravitréenne d'ocriplasmine (Jetrea®). b. Disparition de la traction vitréomaculaire 1 mois après l'injection intravitréenne d'ocriplasmine (Jetrea®).

a
b



des cas. Ces résultats suggèrent que l'efficacité de l'ocriplasmine est améliorée par une sélection précise des patients pouvant bénéficier du traitement. Les résultats définitifs permettront certainement de pouvoir définir la place de ce nouveau traitement dans l'arsenal thérapeutique des TVM.

Conclusion

Ce chapitre bénéficie de nouveautés importantes autant sur le plan clinique que thérapeutique. La nouvelle classification des anomalies rétinienne liées au DPV permet d'identifier les AVM qui correspondent à une évolution normale du DPV. Lorsque le DPV se poursuit et que le vitré reste adhérent à la fovéa, on observe le stade de TVM avec un retentissement fonctionnel sur l'acuité visuelle et anatomique en OCT. Il faut savoir alors distinguer la présence ou non d'une membrane épirétinienne et mesurer la largeur d'adhérence du vitré sur la rétine, inférieure ou supérieure à 1 500 μ . Le nouveau traitement de vitréolyse avec l'ocriplasmine (Jetrea®) est utile pour les patients présentant une TVM avec un retentissement fonctionnel modéré ne nécessitant pas encore de

traitement chirurgical. Ce traitement administré par une injection intravitréenne unique permet de faire céder la TVM dans 42 % des cas et d'éviter ainsi la chirurgie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001 ; 119 : 1475-9.
- [2] Gaudric A, Haouchine B, Massin P, et al. Macular hole formation : new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1999 ; 117 : 744-751.
- [3] Gass JDM. Idiopathic senile macular hole : its early stages and development. *Arch Ophthalmol* 1988 ; 106 : 629-39.
- [4] Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The international Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction and macular hole. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 2611-9.
- [5] Le Mer Y, Korobelnik JF, Kodjikian L, et al. Classification of vitreomacular adhesion and macular holes. *J Fr Ophtalmol* 2015 ; 38 : 357-64.
- [6] Almeida DR, Chin EK, Rahim K, et al. Factors associated with spontaneous release of vitreomacular traction. *Retina* 2015 ; 35 : 492-7.
- [7] Massin P, Erginay A, Haouchine B, et al. Results of surgery of vitreomacular traction syndromes. *J Fr Ophtalmol* 1997 ; 20 : 539-47.
- [8] Zhao F, Gandorfer A, Haritoglou C, et al. Epiretinal cell proliferation in macular pucker and vitreomacular traction syndrome : analysis of flat-mounted internal limiting membrane specimens. *Retina* 2013 ; 33 : 77-88.
- [9] Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A et al., MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 606-15.

3 – L'ŒDÈME AU COURS DES TROUS MACULAIRES

M.-N. DELYFER

L'essentiel

- ▶ Le trou maculaire touche préférentiellement la femme après 65 ans. Il se bilatéralise dans environ 11 % des cas.
- ▶ Avant la constitution du trou maculaire de pleine épaisseur, la résolution spontanée complète reste possible dans environ un tiers des cas. Une fois le trou maculaire constitué, la résolution spontanée est rare, constatée dans 5 à 10 % des cas dans les trous maculaires de petite taille de stade II.
- ▶ Les patients présentant un trou maculaire de stades IA et IB peu symptomatique, conservant une bonne acuité visuelle et peu demandeurs peuvent être surveillés. Les patients présentant un trou maculaire de stades IA et IB symptomatique, invalidant malgré une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10, peuvent bénéficier de l'injection d'ocriplasmine.
- ▶ Les petits trous maculaires de pleine épaisseur de stade II peuvent également bénéficier soit de la vitréolyse enzymatique, soit de la chirurgie. Les trous maculaires de stade II de plus de 250 μ m et les stades III et IV relèvent de la vitrectomie.

On désigne par « trou maculaire » la survenue d'une déhiscence rétinienne arrondie, de pleine épaisseur, localisée dans la région centrofovéolaire. Sur le plan fonctionnel, le trou maculaire induit un syndrome maculaire clinique qui associe de manière variable métamorphopsies, micropsie, microscotome et baisse d'acuité visuelle.

Si le premier cas de trou maculaire a été décrit par Knapp en 1869 [1], il a fallu attendre les travaux de Gass en 1988 pour comprendre que le trou maculaire idiopathique est la conséquence de tractions vitréomaculaires anormales [2]. Le rôle de ce

« conflit » vitréomaculaire dans la constitution et/ou l'aggravation des trous maculaires est aujourd'hui parfaitement observé in vivo grâce aux explorations tomographiques en cohérence optique de type *spectral domain* (SD-OCT). Les classifications actuelles des trous maculaires reposent, de fait, sur l'analyse en OCT du profil maculaire du patient permettant ainsi de poser au mieux les indications thérapeutiques [3, 4]. Les progrès techniques pharmacologiques et chirurgicaux disponibles à l'heure actuelle permettent en effet de proposer, le plus souvent, une solution simple et

efficace, adaptée à chaque patient, en fonction du stade de trou maculaire et de son retentissement fonctionnel.

Épidémiologie et facteurs de risque

La prévalence des trous maculaires dans la population générale est faible, variant selon les études de 0,02 à 0,8 % [5] ; l'incidence des trous maculaires a été évaluée à 7,8 pour 100 000 personnes dans une population nord-américaine [5]. Une bilatéralisation du trou maculaire est possible s'il persiste sur l'œil adelphe une attache vitréofovéolaire. Cette atteinte de l'œil controlatéral est observée dans environ 11 % des cas [5, 6].

Les deux seuls facteurs de risques de trous maculaires idiopathiques retrouvés de manière constante dans la littérature sont l'âge supérieur à 65 ans et le sexe féminin (avec une sex-ratio de 3,3 pour 1) [5]. Les trous maculaires peuvent dans certains cas être secondaires et surviennent alors le plus couramment dans les suites soit d'un traumatisme (trou maculaire post-contusif), soit au cours de l'évolution d'une myopie forte.

Signes fonctionnels

■ BAISSÉ D'ACUITÉ VISUELLE

La baisse d'acuité visuelle associée aux trous maculaires est très variable et fonction du stade du trou maculaire. Classiquement, au stade de menace de trou maculaire, elle reste supérieure à 5/10 mais elle peut chuter si la traction vitréomaculaire se prolonge dans le temps. Aux stades de trou de pleine épaisseur, l'acuité visuelle est abaissée en raison du microscotome central et, hormis certains trous maculaires de très petite taille, est classiquement inférieure à 5/10.

■ MÉTAMORPHOPSIES ET/OU MICROPSIE

Les métamorphopsies et la micropsie associées aux trous maculaires sont difficiles à quantifier de manière objective. Elles traduisent la distorsion mécanique de la région fovéolaire. Leur présence ainsi que leur retentissement sur les activités du patient doivent être évalués afin de moduler l'indication à intervenir dans les cas où l'acuité visuelle est supérieure à 5/10.

■ MICROSCOTOME

Le microscotome est secondaire à la perte de la continuité du tissu neurosensoriel de la région maculaire et à l'écartement des berges fovéolaires. Il est plus ou moins large selon la taille du trou maculaire lui-même. C'est un signe inconstant qui peut être recherché cliniquement en réalisant le test de la ligne de Watzke qui consiste à projeter un faisceau lumineux fin – lumière du biomicroscope ou *scanning laser ophthalmoscopy* (SLO) – et à demander au patient s'il voit la ligne interrompue ou rétrécie à un endroit.

Examen clinique

Au fond d'œil, le trou maculaire apparaît typiquement comme une lésion unique, arrondie, plus sombre que la rétine adjacente,

à bords nets et le plus souvent épaissis (du fait de l'œdème microkystique des berges) (fig. 13-11a). Des lésions punctiformes blanc jaunâtre peuvent être présentes au centre du trou et correspondent à des proliférations focales de l'épithélium pigmentaire à nu, dont le nombre et l'aspect varient dans le temps (fig. 13-11b et c). Un opercule peut être visible en avant du trou maculaire, de même qu'un reflet cellophane sur les bords du trou témoignant de la présence d'une membrane épimaculaire associée. La présence d'un anneau prépapillaire de Weiss visible, signant un décollement postérieur du vitré, doit être recherchée.

La taille du trou maculaire et la confirmation du statut du vitré sont établies de manière précise grâce à l'examen OCT. La taille du trou maculaire est évaluée en OCT au centre du trou

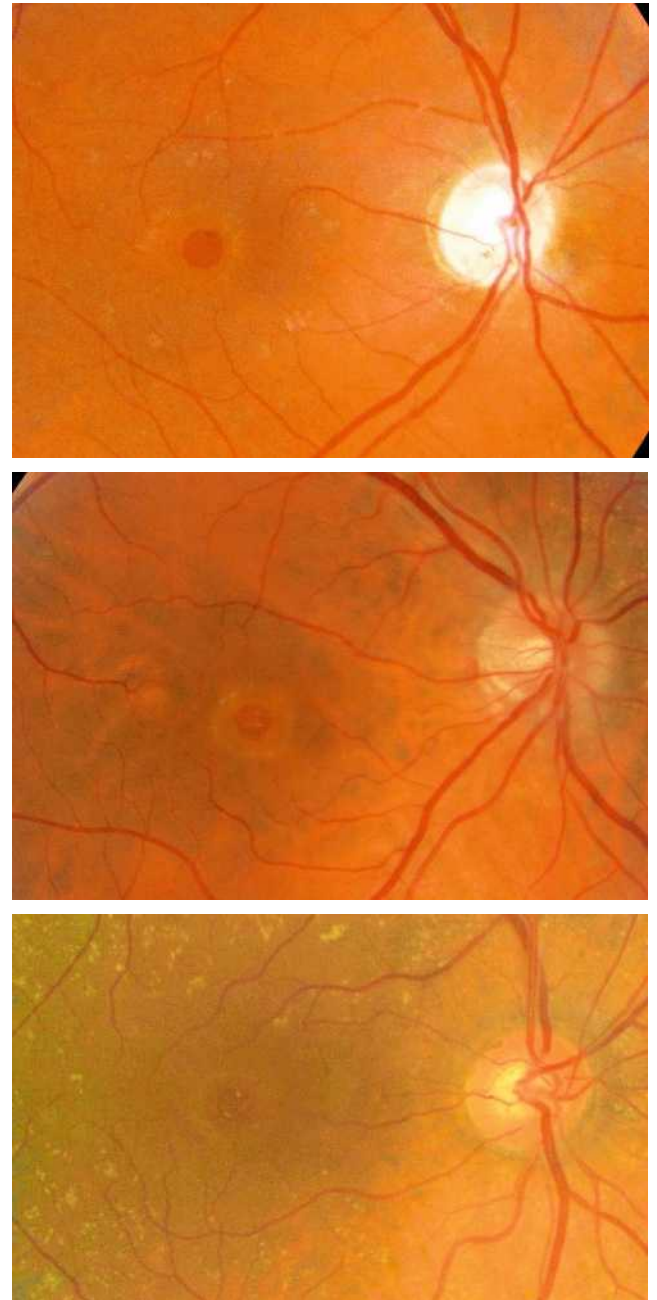


Fig. 13-11 Aspects biomicroscopiques de trous maculaires de pleine épaisseur.

a. Lésion arrondie à bords nets et épaissis. b, c. Des lésions punctiformes blanc jaunâtre en nombre variable peuvent être présentes au centre du trou maculaire et correspondent à des proliférations focales de l'épithélium pigmentaire.

a
b
c



maculaire, parallèlement à la ligne de l'épithélium pigmentaire, au niveau le plus étroit du trou correspondant à l'intervalle entre les deux extrémités des photorécepteurs soulevés [4] (fig. 13-12). Un trou de petite taille mesure moins de 250 μm , un trou de grande taille plus de 400 μm . Le statut précis du décollement postérieur du vitré sera évalué sur une coupe de grande longueur passant à la fois par la région fovéolaire et par le nerf optique (fig. 13-13). La réalisation d'un cube OCT centré sur le nerf optique peut également être utile pour évaluer au mieux l'attache papillaire résiduelle.

Classifications des trous maculaires

À la classification purement biomicroscopique initiale proposée avec beaucoup de clairvoyance par Gass en 1988 [1], ont succédé les classifications OCT proposées par Alain Gaudric en 1999 [3] puis par l'International Vitreomacular Traction Study Group (IVTSG) [4]. La classification de Gaudric en « stades » est assez facile à utiliser en pratique quotidienne, notamment pour l'analyse des trous maculaires. La classification de l'IVTSG, quant à elle, a pour principale qualité de replacer la survenue des trous maculaires dans le contexte physiopathogénique plus général des anomalies de l'interface vitréomaculaire et est détaillée dans le chapitre 13.2 sur les tractions vitréomaculaires.

Dans la classification de Gaudric, au stade I de trou maculaire, il n'y a pas encore de trou maculaire de pleine épaisseur constitué, mais une « menace de trou maculaire » par traction vitréomaculaire. Selon l'importance de cette traction à l'OCT, le stade I est divisé en stade IA et IB. Au stade IA, la hyaloïde postérieure reste attachée à la région maculaire où elle prend un aspect hyper-réfléctif. La fovéa en regard est surélevée et microkystique ; le kyste fovéolaire reste limité à la rétine interne et la rétine externe est intacte ou de simples micro-altérations des segments externes peuvent être présentes. Au stade IB, le toit du kyste maculaire en

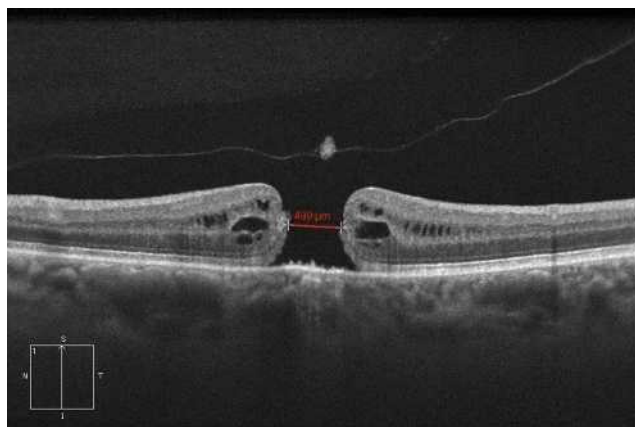


Fig. 13-12 Mesure de la taille du trou maculaire en OCT.

La coupe doit passer par le centre du trou maculaire et la mesure doit être effectuée parallèlement à la ligne de l'épithélium pigmentaire, au niveau le plus étroit du trou correspondant à l'intervalle entre les deux extrémités des photorécepteurs soulevés (croix blanches).

regard de la traction est toujours présent, mais le kyste est associé à une ouverture franche des couches externes de la rétine et l'acuité visuelle chute (fig. 13-14).

Les stades II, III et IV correspondent à des trous maculaires de pleine épaisseur. Au stade II, la coupe OCT montre la rupture du toit du kyste, avec une adhérence toujours présente de la hyaloïde postérieure sur le bord du trou. Les bords du trou maculaire sont épaissis avec des kystes hyporéfléctifs (fig. 13-14).

Au stade III, la hyaloïde postérieure est détachée des bords du trou maculaire réalisant un aspect d'opercule. Le vitré n'est pas encore détaché de la papille (fig. 13-14). Enfin, au stade IV, la hyaloïde postérieure est complètement détachée de la région maculaire et du nerf optique (fig. 13-14). Au fond d'œil, l'anneau de Weiss peut être visible.

À noter qu'un stade « 0 » de trou maculaire est également décrit et désigne les adhérences vitréomaculaires détaillées dans le chapitre 13.2 [7].

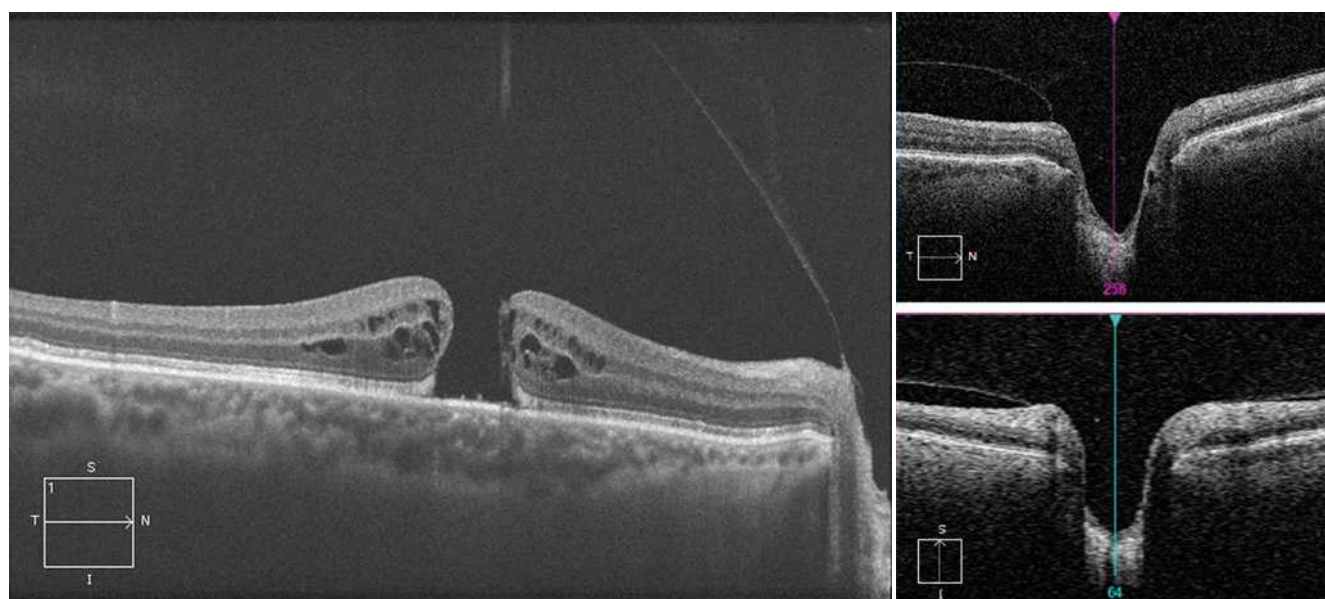


Fig. 13-13 Évaluation du décollement de la hyaloïde postérieure en OCT sur une coupe de grande longueur (9 mm) passant à la fois par la région fovéolaire et par le nerf optique (a) ou à l'aide de la réalisation d'un cube OCT centré sur le nerf optique (b).
 a. La hyaloïde est détachée de l'aire maculaire mais reste attachée à la papille (trou maculaire de stade III). b. Sur le cube centré sur le nerf optique, l'attache papillaire est également bien visible, ici sur les coupes horizontale (en haut) et verticale (en bas).

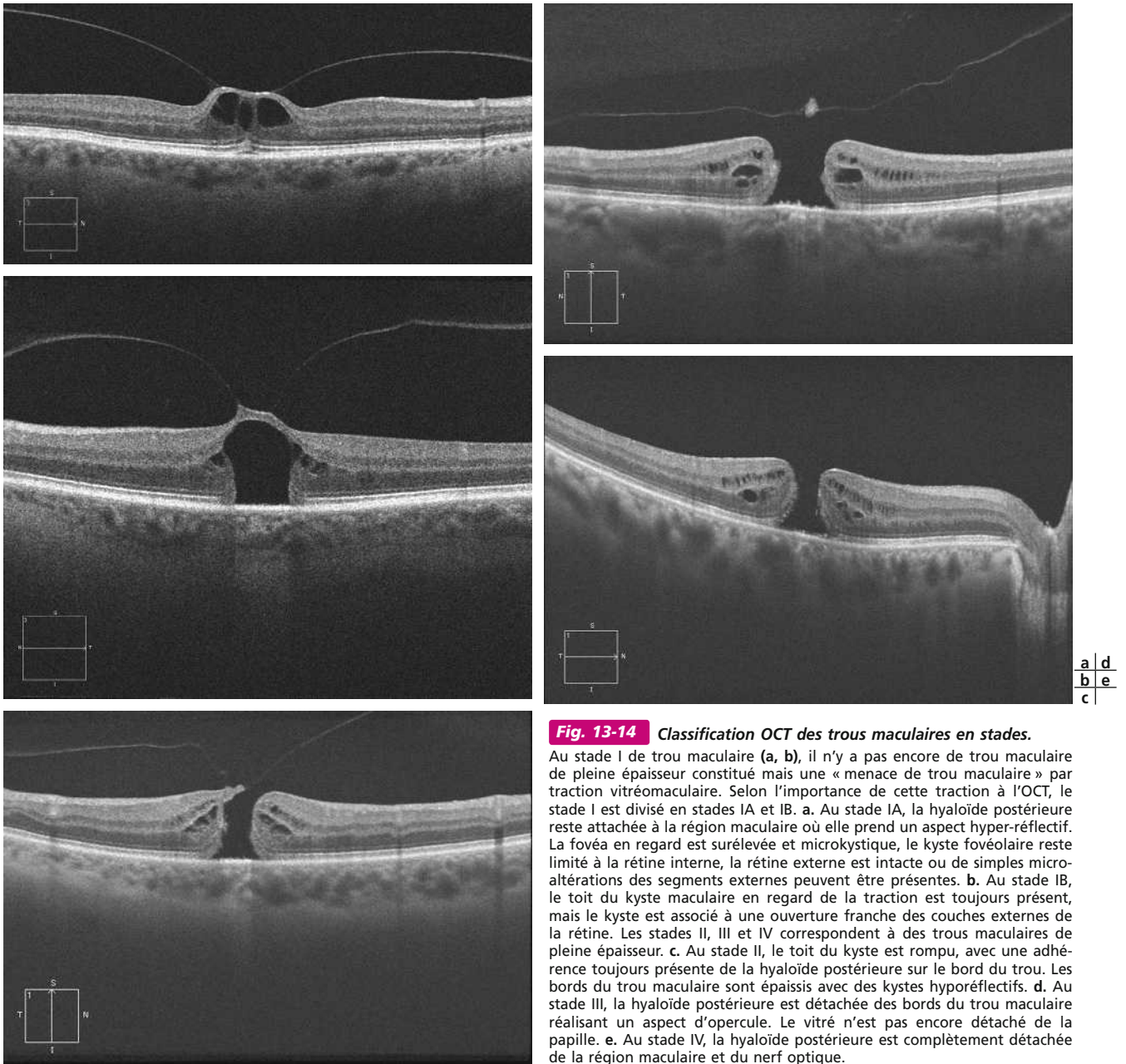


Fig. 13-14 Classification OCT des trous maculaires en stades.

Au stade I de trou maculaire (a, b), il n'y a pas encore de trou maculaire de pleine épaisseur constitué mais une « menace de trou maculaire » par traction vitréomaculaire. Selon l'importance de cette traction à l'OCT, le stade I est divisé en stades IA et IB. a. Au stade IA, la hyaloïde postérieure reste attachée à la région maculaire où elle prend un aspect hyper-réfléctif. La fovéa en regard est surélevée et microkystique, le kyste fovéolaire reste limité à la rétine interne, la rétine externe est intacte ou de simples micro-altérations des segments externes peuvent être présentes. b. Au stade IB, le toit du kyste maculaire en regard de la traction est toujours présent, mais le kyste est associé à une ouverture franche des couches externes de la rétine. Les stades II, III et IV correspondent à des trous maculaires de pleine épaisseur. c. Au stade II, le toit du kyste est rompu, avec une adhérence toujours présente de la hyaloïde postérieure sur le bord du trou. Les bords du trou maculaire sont épaissis avec des kystes hyporéfléctifs. d. Au stade III, la hyaloïde postérieure est détachée des bords du trou maculaire réalisant un aspect d'opercule. Le vitré n'est pas encore détaché de la papille. e. Au stade IV, la hyaloïde postérieure est complètement détachée de la région maculaire et du nerf optique.

Diagnostiques différentiels des trous maculaires

La généralisation en pratique clinique de l'OCT a grandement facilité le diagnostic positif formel de trou maculaire. La notion de « pseudo-trou maculaire » faisant référence à un aspect de lésion arrondie maculaire pouvant, au seul fond d'œil, en imposer pour un trou maculaire vrai est donc devenue presque obsolète. Les deux principaux diagnostics différentiels des trous maculaires sont les membranes épimaculaires associées à une contraction concentrique de la région maculaire et les trous lamellaires. L'examen OCT ne retrouve pas de trou de pleine épaisseur et donne des arguments en faveur de l'une ou l'autre étiologie (fig. 13-15).

Rappelons également pour mémoire que, au fond d'œil, un kyste rétinien d'œdème maculaire cystoïde (diabète, occlusions

veineuses, causes inflammatoires), de télangiectasies maculaires de type 2 ou un rétinoshisis juvénile lié à l'X peuvent donner un aspect de faux trou maculaire. L'examen OCT permet là encore de redresser le diagnostic.

Évolution spontanée des trous maculaires

Avant la constitution du trou maculaire de pleine épaisseur, la résolution spontanée complète reste possible dans environ un tiers des cas [8]. L'évolution observée à 2 ans peut se faire vers un trou maculaire de pleine épaisseur (14 %), vers un trou lamellaire (18 %), ou persister en l'état (36 %). Une fois le trou maculaire constitué, la résolution spontanée est rare, constatée dans 5 à 10 % des cas dans les trous maculaires de petite taille de stade II. Dans les autres cas, l'évolution se fait donc vers les stades III et IV.

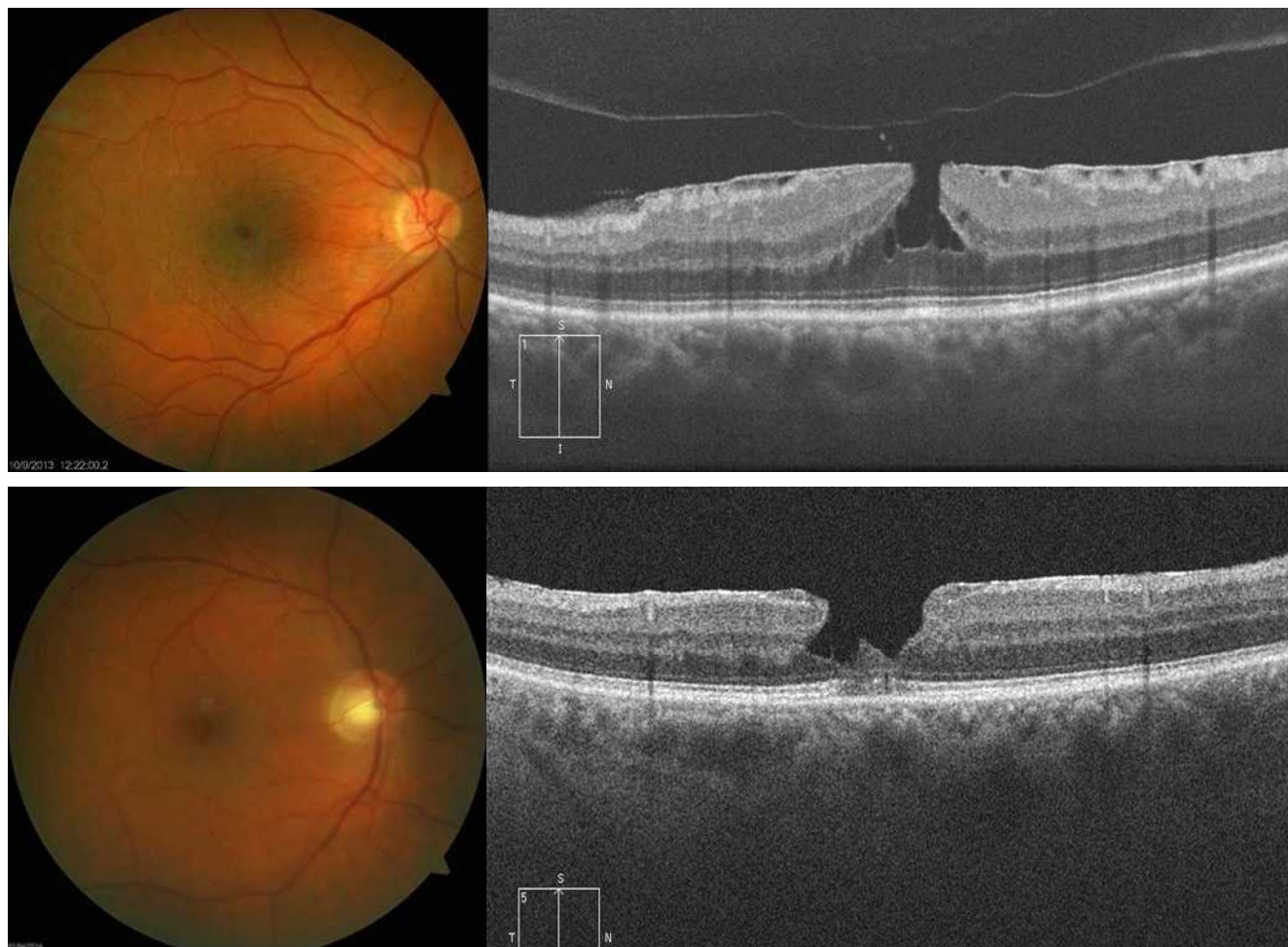


Fig. 13-15 *Diagnostics différentiels des trous maculaires.*

a. Membrane épimaculaire donnant un aspect de pseudo-trou au fond d'œil. La coupe OCT ne retrouve pas de trou de pleine épaisseur mais une ligne hyper-réfléctive sur la surface maculaire avec des plis rétinien superficiels. Les bords de l'entonnoir fovéolaire sont verticalisés expliquant l'aspect de pseudo-trou au fond d'œil. La hyaloïde postérieure est décollée. b. Trou lamellaire avec, en OCT, une irrégularité de la fovéola qui apparaît amincie par endroits et un clivage caractéristique en angle aigu entre la rétine externe et la rétine interne sur le bord fovéolaire.

a
b

Avec le temps, le trou maculaire a tendance à augmenter en taille avec pour conséquence un élargissement du scotome central et une baisse de l'acuité visuelle qui finit par se stabiliser en général aux alentours de 1/10 [9]. Une membrane épimaculaire est également plus fréquemment observée sur les bords du trou [10]. Après plusieurs années d'évolution, un anneau pigmenté de démarcation peut devenir visible [9].

Le risque d'atteinte de l'œil controlatéral n'est pas à négliger. Il est observé dans environ 11 % des cas [5, 6]. Ce risque n'est présent que si le décollement postérieur du vitré n'a pas encore eu lieu et majoré s'il existe des modifications anatomiques maculaires sur les coupes OCT (adhésion ou traction vitréomaculaire).

Prise en charge thérapeutique

Le trou maculaire résulte d'un conflit mécanique entre le vitré postérieur et la rétine maculaire. Son traitement a donc pour but de lever les tractions antéropostérieures et tangentielles qui s'exercent sur les berges du trou afin de permettre sa fermeture et la restitution de la continuité du tissu neurosensoriel maculaire.

■ TRAITEMENT CHIRURGICAL DES TROUS MACULAIRES

Le traitement chirurgical du trou maculaire idiopathique remonte au début des années 1990 [11]. Il consiste en la réalisation d'une vitrectomie avec décollement du vitré postérieur (lorsqu'il n'est pas encore totalement décollé), associée au pelage d'une membrane épimaculaire (lorsqu'elle est présente) et à la mise en place d'un tamponnement interne par gaz. Le pelage de la limitante interne reste un temps non réalisé par tous les chirurgiens et le positionnement face vers le sol est discuté pour les petits trous maculaires.

PRINCIPES DE LA VITRECTOMIE DES TROUS MACULAIRES

La vitrectomie doit supprimer la traction vitréomaculaire résiduelle dans les stades II et supprimer l'attache papillaire dans les stades III. Le décollement postérieur du vitré est donc essentiel. Il est réalisé le plus couramment au vitréotome par l'aspiration des fibres vitréennes insérées sur les berges papillaires qui constituent les bords de l'anneau de Weiss. Au besoin, l'injection intravitréenne de triamcinolone peut faciliter le geste en permettant une visualisation indirecte des fibres vitréennes par le dépôt des cristaux de triamcinolone (fig. 13-16). Le décollement de la hyaloïde postérieure est étendu jusqu'à l'équateur. La vitrectomie est

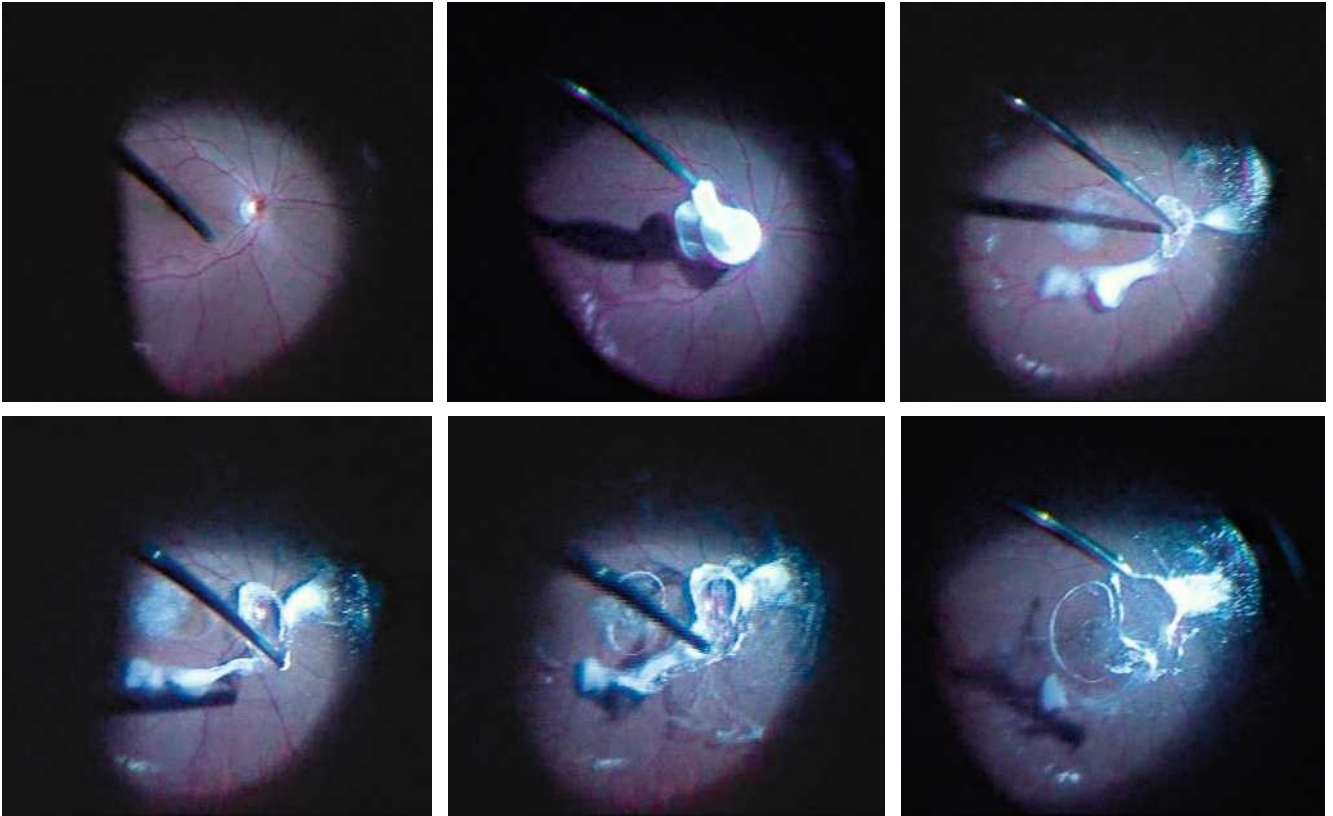


Fig. 13-16 Visualisation du vitré par cristaux de triamcinolone.

a, b. Injection de triamcinolone en avant du nerf optique. c. Aspiration progressive du centre du nerf optique vers la périphérie nasale. d-f. Détachement progressif de l'anneau prépapillaire et du vitré postérieur.

a	b	c
d	e	f

ensuite poursuivie jusqu'en périphérie de manière à permettre un tamponnement gazeux suffisamment important. L'utilisation des systèmes de visualisation grand champ permet de réaliser une vitrectomie rapide et presque complète sans indentation épisclérale.

DISSECTION D'UNE MEMBRANE ÉPIMACULAIRE ASSOCIÉE

Le pelage d'une membrane épimaculaire, lorsqu'elle est présente sur les bords d'un trou maculaire, est important. Il peut être associé ou pas au pelage de la limitante interne. Il peut être facilité par l'utilisation soit de triamcinolone dont les cristaux, en se déposant la surface, vont permettre à l'opérateur de suivre la progression de la dissection, soit de colorants. Ces derniers peuvent avoir une affinité soit pour la membrane elle-même (bleu de trypan), soit pour la limitante interne (voir plus loin) et dans ce cas la membrane apparaîtra en « négatif », c'est-à-dire non colorée sur un fond coloré. Il est à noter qu'il est aussi possible d'utiliser tous ces colorants précocement en cours de vitrectomie à la place de la triamcinolone, avant de réaliser la dissection maculaire, afin de faciliter la visualisation du décollement postérieur du vitré grâce aux turbulences fluidiques intracavitaires colorées (fig. 13-17).

PELAGE DE LA LIMITANTE INTERNE : INTÉRÊT ET LIMITES

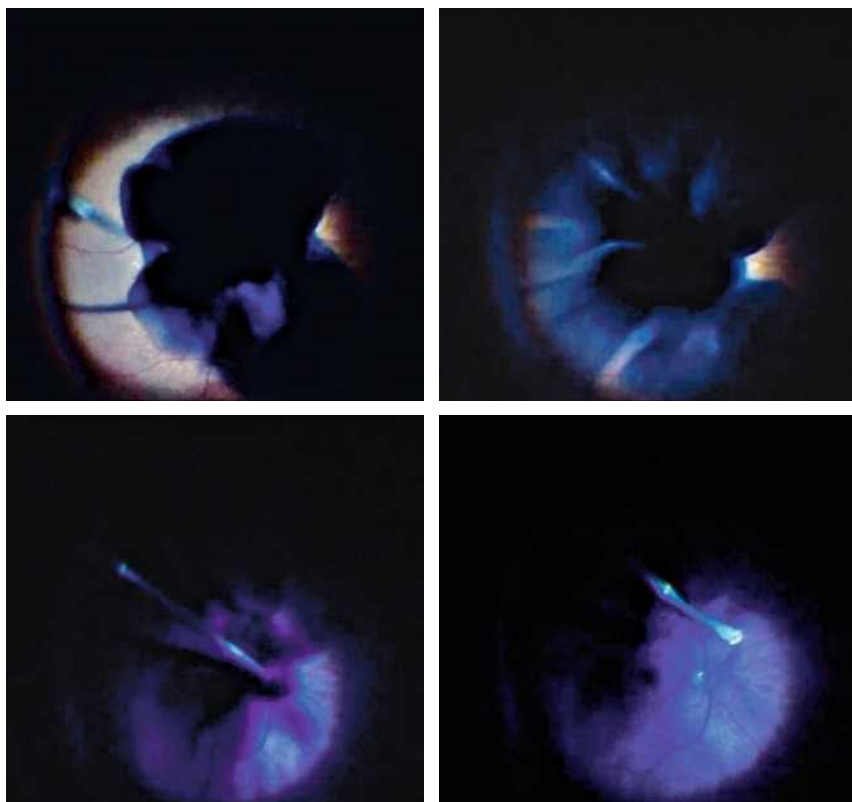
Le pelage de la limitante interne est réalisé à la pince après avoir effectué une micro-ouverture du plan de la limitante interne ; les pincements itératifs de la couche des fibres optiques sont évidemment à éviter de manière à ne pas induire des microscotomes secondaires. Lors de la dissection de la limitante interne,

la rétine typiquement « blanchie » et des pétéchies peuvent apparaître. L'étendue du pelage de la limitante interne reste débattue, il est classiquement recommandé de ne pas dépasser deux diamètres papillaires autour de la fovéa lors d'une première chirurgie.

La dissection peut être grandement facilitée par l'utilisation de colorants dont l'affinité pour la limitante interne peut être soit :

- spécifique : vert d'indocyanine (*indocyanine green* [ICG]), bleu de Coomassie (Brilliant Blue) ou violet acide ;
- mixte : mélange de Brilliant Blue et de bleu de trypan colorant à la fois une membrane épimaculaire et la limitante interne (fig. 13-18).

La coloration ICG est très efficace et induit une rigidification de la limitante interne qui facilite la dissection des limitantes internes très adhérentes, mais elle pourrait être toxique pour le tissu neurosensoriel et l'épithélium pigmentaire ; son utilisation est donc très controversée et donc non recommandée [12, 13]. Si le pelage de la limitante interne ne se discute pas dans la prise en charge chirurgicale des trous maculaires larges (> 400 µm), chez les myopes forts (où le pelage permet de retirer les reliquats de hyaloïde postérieure toujours présents) ou après échec d'une première chirurgie, il reste très discuté notamment dans la prise en charge initiale des trous maculaires de moins de 400 µm. Ce pelage induit en effet une dissociation des fibres optiques bien visible en OCT (aspect de *dissociation of optic nerve fiber layer* ou DONFL) et un amincissement de l'épaisseur rétinienne péri-maculaire (fig. 13-19) [14]. Sur le plan fonctionnel, le pelage de la limitante interne dans les petits trous maculaires pourrait être associé à une moins bonne récupération et à des altérations fonctionnelles mesurables en électrophysiologie (hyposensibilité en micropérimétrie et modification de l'onde b sur l'électrorétinogramme multifocal) [15, 16].



a | b
c | d

Fig. 13-17 Utilisation d'un colorant dès le début de la vitrectomie afin de visualiser de manière indirecte le vitré postérieur.

a. Injection d'une combinaison de Brilliant Blue et de bleu de trypan (Membrane Blue Dual®, DORC, Pays-Bas) dans la cavité vitréenne. b. Le colorant ne tombe pas au fond de la cavité vitréenne, mais se concentre en prépapillaire entre les plis du vitré postérieur non décollé. c. Aspiration à partir des berges papillaires vers la périphérie nasale. d. Décollement postérieur du vitré visualisé grâce aux turbulences du colorant.

CHOIX DU TYPE DE TAMPONNEMENT ET INTÉRÊT DU POSITIONNEMENT POSTOPÉRATOIRE

Le type de tamponnement le plus couramment utilisé est le tamponnement interne par gaz. Le mécanisme d'action par lequel le gaz participe à la résolution du trou maculaire reste controversé. Il pourrait agir en déshydratant les berges du trou et en prévenant les mouvements liquidiens susceptibles d'interférer avec le processus de cicatrisation. Le choix du type de gaz dépend de la durée de tamponnement souhaitée. Le plus couramment, un mélange gazeux comprenant soit 20–25 % de SF₆, soit 17 % de C₂F₆ semble efficace. Mais certains chirurgiens utilisent un tamponnement plus court (air) ou plus long (C₃F₈). Le but principal étant de maintenir la région maculaire déshydratée le temps de la cicatrisation, la bulle de gaz doit donc être suffisamment importante pour assurer entre 3 et 7 jours de déshydratation maculaire. L'utilisation de gaz à résorption courte (air, SF₆) devra donc être associée à un posi-

tionnement plus strict que les gaz à résorption plus longue (C₂F₆, C₃F₈). La durée de cicatrisation étant fonction de la taille du trou maculaire, il a été démontré dans plusieurs études que l'observance d'un positionnement « face vers le sol » strict ne modifiait pas significativement le taux de succès de fermeture des petits trous maculaires contrairement aux trous maculaires larges [17].

Enfin, dans certains cas, un tamponnement par silicone pourra être proposé : chirurgie de deuxième intention, transport aérien ne pouvant être différé, décollement de rétine inflammatoire avec déchirances périphériques multiples et trou maculaire associé, etc.

■ VITRÉOLYSE ENZYMATIQUE

Le traitement du trou maculaire n'a longtemps reposé que sur la vitrectomie qui reste le traitement de référence. La vitréolyse enzymatique apparaît cependant aujourd'hui comme une alter-

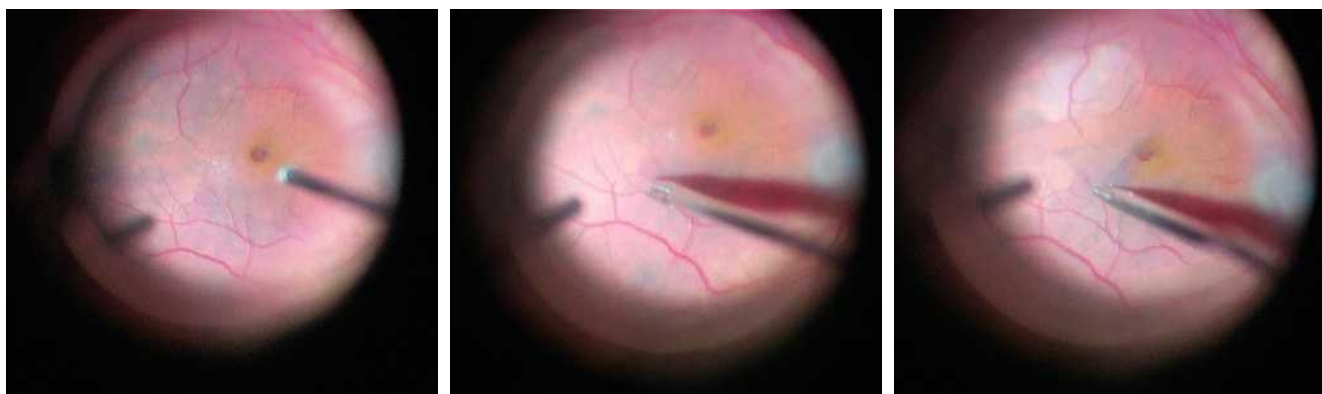


Fig. 13-18 Coloration combinée de la membrane limitante interne et d'une membrane épimaculaire par une combinaison de Brilliant Blue et de bleu de trypan (Membrane Blue Dual®, DORC, Pays-Bas).

a. Après aspiration, une coloration bleu claire apparaît sur les berges du trou maculaire. b. Amorçage du pelage : la limitante interne est colorée et son pelage induit un blanchiment immédiat du tissu sous-jacent. c. Progression du pelage de la limitante interne.

a | b | c

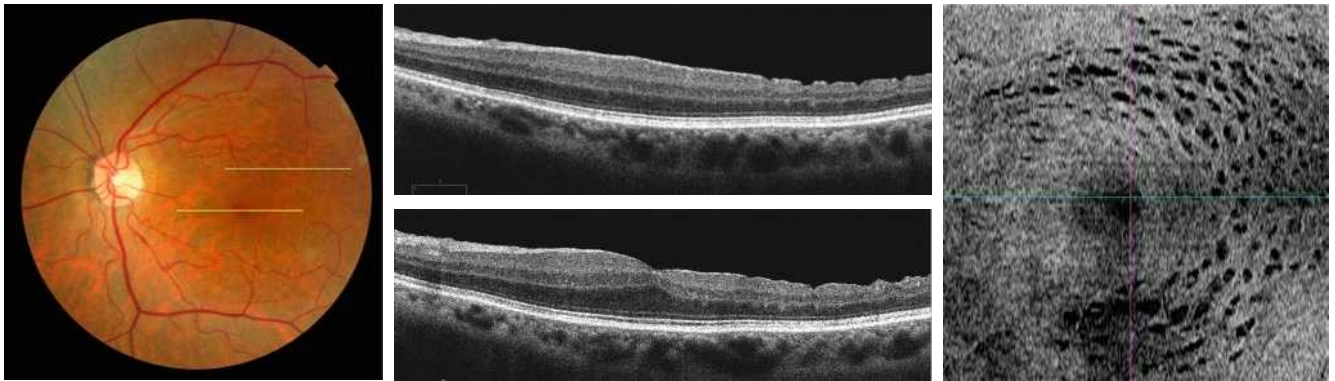


Fig. 13-19 Aspect postopératoire de dissociated optic nerve fiber layer (DONFL).

Sur le cliché en couleurs, on observe en temporemaculaire un aspect alvéolé de dissociation des fibres optiques témoignant d'un pelage étendu de la limitante interne (a). Sur la coupe OCT horizontale centrée sur la région maculaire (c), ces aspects alvéolés correspondent à des lacunes au niveau de la surface de la couche des fibres optiques, encore plus nettement visibles sur la coupe OCT horizontale en région temporemaculaire supérieure (b). Ces lacunes sont très nettement mises en évidence par l'OCT « en face » (d).

a | b | c | d

native intéressante à la chirurgie pour le traitement des menaces de trou maculaire et de certains petits trous maculaires de pleine épaisseur de taille inférieure à 400 µm. Elle repose sur l'injection intravitréenne d'ocriplasmine (Jetrea®, Alcon, Fort Worth, Texas, États-Unis), une protéase recombinante qui agit sur la fibronectine et la laminine présentes à l'interface vitrorétinienne et rompt ces adhérences, permettant ainsi le détachement de la hyaloïde postérieure (fig. 13-20). Il est important de noter que l'efficacité de la vitréolyse enzymatique est nettement meilleure en l'absence de membrane épimaculaire associée [18]. L'administration d'ocriplasmine peut induire un certain nombre d'effets secondaires, notamment corps flottants et photopsie, le plus souvent transitoires [18].

■ INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

En pratique, les patients présentant un trou maculaire de stade IA et IB peu symptomatique, conservant une bonne acuité visuelle et peu demandeurs, continueront à être surveillés (tableau 13-2). Les patients présentant un trou maculaire de stade IA et IB symptomatique, invalidant malgré une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10 et demandeurs d'un traitement, pourront bénéficier de l'injection d'ocriplasmine. En cas d'échec, la vitrectomie reste toujours possible. Pour les tractions associées à une vision inférieure à 5/10,

les deux options thérapeutiques sont possibles et seront à discuter au cas par cas. Les petits trous maculaires de pleine épaisseur de stade II pourront également bénéficier soit de la vitréolyse enzymatique, soit de la chirurgie. Les trous maculaires de stade II de plus de 250 µm et les stades III et IV restent purement chirurgicaux. Enfin, les trous maculaires anciens ne tirent peu ou pas de bénéfice fonctionnel de la chirurgie et, dans ces cas, l'abstention thérapeutique sera recommandée [19].

Résultats anatomiques et fonctionnels après traitement

■ RÉSULTATS ANATOMIQUES

TAUX DE FERMETURE DES TROUS MACULAIRES

L'efficacité de la vitréolyse enzymatique a été évaluée par deux études de phase III randomisées contre placebo (injection intravitréenne du solvant), conduites par le MIVI-TRUST (Microplasmin for IntraVitreous Injection–Traction Release withUl Surgical Treatment) Study Group, qui ont montré que l'injection intravitréenne d'ocriplasmine permet de fermer les trous maculaires de moins de 400 µm dans 40,6 % des cas (10,6 % dans le groupe placebo, $p < 0,001$) [18], avec un taux de fermeture allant presque jusqu'à 60 % pour le sous-groupe des trous maculaires de moins de 250 µm, l'efficacité étant moins bonne au-delà (fig. 13-20).

En ce qui concerne la vitrectomie, le perfectionnement des techniques opératoires et de l'instrumentation a permis la généralisation d'une chirurgie standardisée et rapide associée à un taux élevé de fermeture des trous maculaires, supérieur à 85–90 % tous stades confondus [20]. Néanmoins, comme pour la vitréolyse, la taille du trou maculaire influence fortement le pronostic chirurgical individuel de chaque patient, un trou de taille supérieure à 400 µm a moins de chance de fermeture après chirurgie qu'un trou de moins de 250 µm.

ASPECTS ANATOMIQUES OCT

Sur le plan de l'anatomie, la fermeture du trou maculaire correspond à la restitution de la continuité du tissu neurosensoriel. Le processus de cicatrisation prend plusieurs mois, classiquement de

Tableau 13-2 – Attitude thérapeutique en fonction du stade de trou maculaire et des symptômes associés.

Stades de trou maculaire	Attitude thérapeutique recommandée
Stades IA et IB peu symptomatiques et patients peu demandeurs (AV > 5/10)	Abstention et surveillance
Stades IA et IB symptomatiques et patients demandeurs (AV > 5/10)	Abstention et surveillance Ou Vitréolyse enzymatique par injection intravitréenne d'ocriplasmine
Stades IA et IB avec AV ≤ 5/10 et stade II, taille < 250 µm	Vitréolyse enzymatique par injection intravitréenne d'ocriplasmine Ou Vitrectomie à 2–3 mois
Stades II (> 250 µm), III et IV	Vitrectomie
Stade IV anciens	Abstention

AV : acuité visuelle.

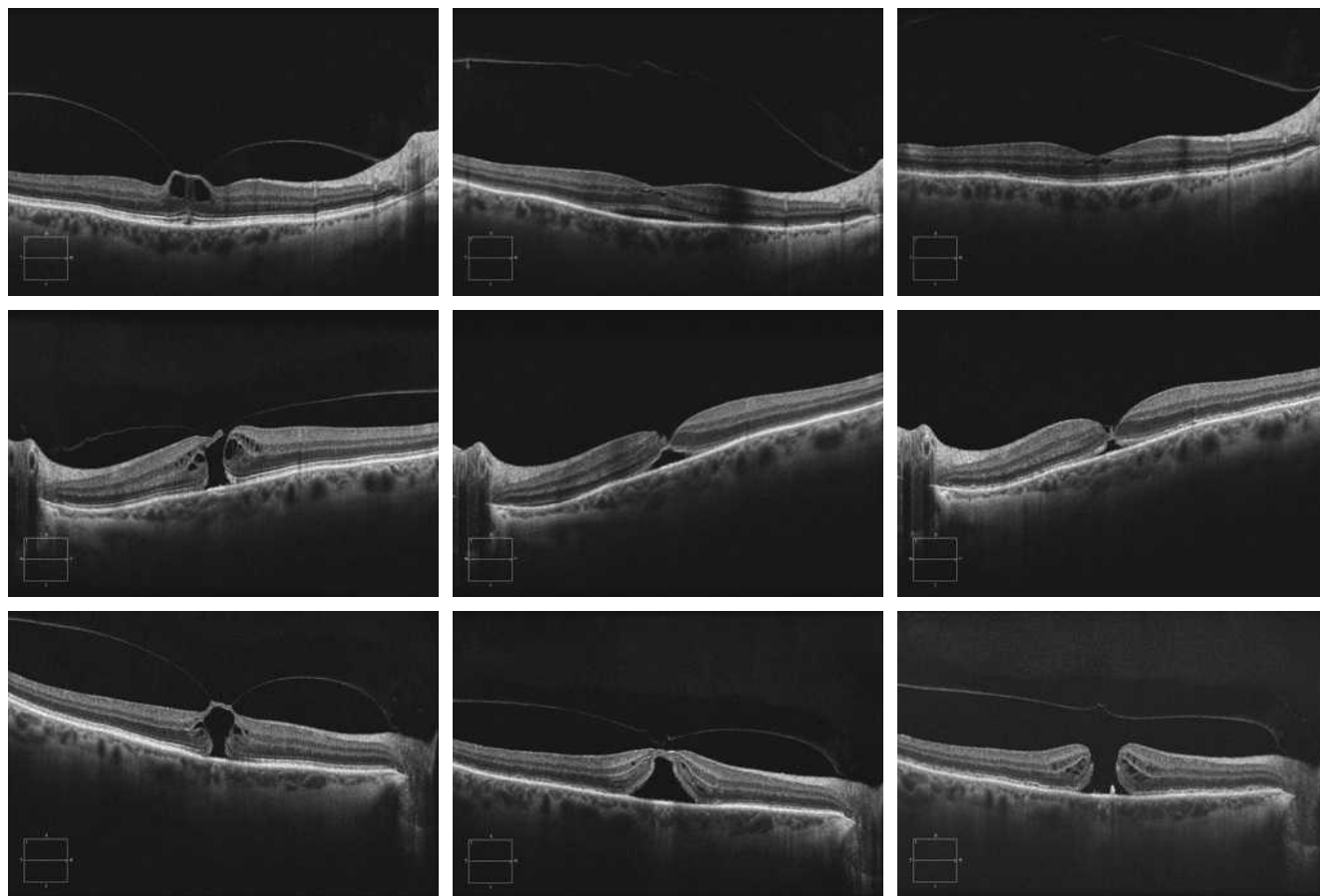


Fig. 13-20 Évolution du profil maculaire en SD-OCT chez trois patients ayant bénéficié d'une injection d'ocriplasmine.

a. Patient présentant une menace de trou maculaire (stade IA). L'attache vitréomaculaire est rompue au 8^e jour et le profil fovéolaire tend vers la normalisation à 1 mois. L'attache papillaire persiste cependant. b. Patient présentant un petit trou maculaire de pleine épaisseur de stade II. La hyaloïde postérieure est complètement détachée au 8^e jour et la continuité du tissu rétinien maculaire restaurée. Il persiste des altérations architecturales avec un kyste rétrofovéolaire qui tend à diminuer entre le 8^e jour et le 1^{er} mois. c. Patient présentant une menace de trou maculaire (stade IB). L'attache vitréomaculaire persiste au 8^e jour et un trou maculaire de pleine épaisseur de stade 3 est observé au contrôle à 1 mois. Le patient a ensuite été traité avec succès par vitrectomie.

a
b
c

un à six, mais parfois davantage [21]. Si une dépression fovéolaire est le plus souvent retrouvée, il persiste fréquemment des altérations de la région maculaire sous la forme d'une interruption de la ligne de jonction IS-OS (*inner and outer segment*) – zone ellipsoïde –, d'un amincissement fovéolaire avec, parfois, un aspect de tissu cicatriciel rétrofovéolaire correspondant à une probable prolifération des cellules gliales (fig. 13-21) [22, 23].

■ RÉSULTATS FONCTIONNELS

L'amélioration des signes fonctionnels et de l'acuité visuelle est quasi constante après fermeture du trou maculaire. Selon Haritoglou [20], 92 % des patients ont une amélioration de leur acuité visuelle corrigée qui passe en moyenne de 20/100 en préopératoire à 20/32 après la chirurgie (du trou maculaire et de la cataracte, en un ou plusieurs temps). La rapidité de récupération visuelle est un facteur de bon pronostic, mais l'acuité visuelle peut continuer à s'améliorer plusieurs mois ou années après la chirurgie [20, 21]. Cette récupération fonctionnelle reste cependant limitée par deux principaux facteurs : la taille du trou maculaire ainsi que son ancienneté [19].

■ COMPLICATIONS

COMPLICATIONS DE LA VITRÉOLYSE ENZYMATIQUE

L'injection d'ocriplasmine est assortie des mêmes risques que toute autre injection intravitréenne (endophtalmie, décollement

de rétine, cataracte, etc.). Des risques spécifiques à l'ocriplasmine ont cependant été rapportés, décrits comme étant transitoires et régressifs : corps flottants, photopsie, vision trouble, baisse d'acuité visuelle, dyschromatopsie, etc. Un risque de fragilisation zonulaire secondaire à l'administration répétée d'ocriplasmine a été observé chez l'animal et a conduit à la non-recommandation à réaliser une seconde injection du produit en cas d'échec. Enfin, quelques cas d'altérations de la jonction IS-OS (zone ellipsoïde) ont été observés en OCT suite à l'administration d'ocriplasmine [24].

COMPLICATIONS DE LA VITRECTOMIE

Les complications liées à la chirurgie n'ont rien de spécifique (cataracte, déchirure iatrogène, décollement de rétine, endophtalmie, etc.), hormis le risque de réouverture du trou maculaire estimé entre 5 à 9 % à 5 ans [25], ce risque semble cependant être quasi éliminé si un pelage de la limitante interne a été réalisé [20].

I Conclusion

Les trous maculaires constituent une pathologie du vieillissement maculaire secondaire à la décompensation de tractions vitréomaculaires. Les moyens diagnostiques actuels, au premier rang desquels le SD-OCT, permettent de mieux appréhender le conflit vitrorétinien en cause et de poser les indications thérapeutiques

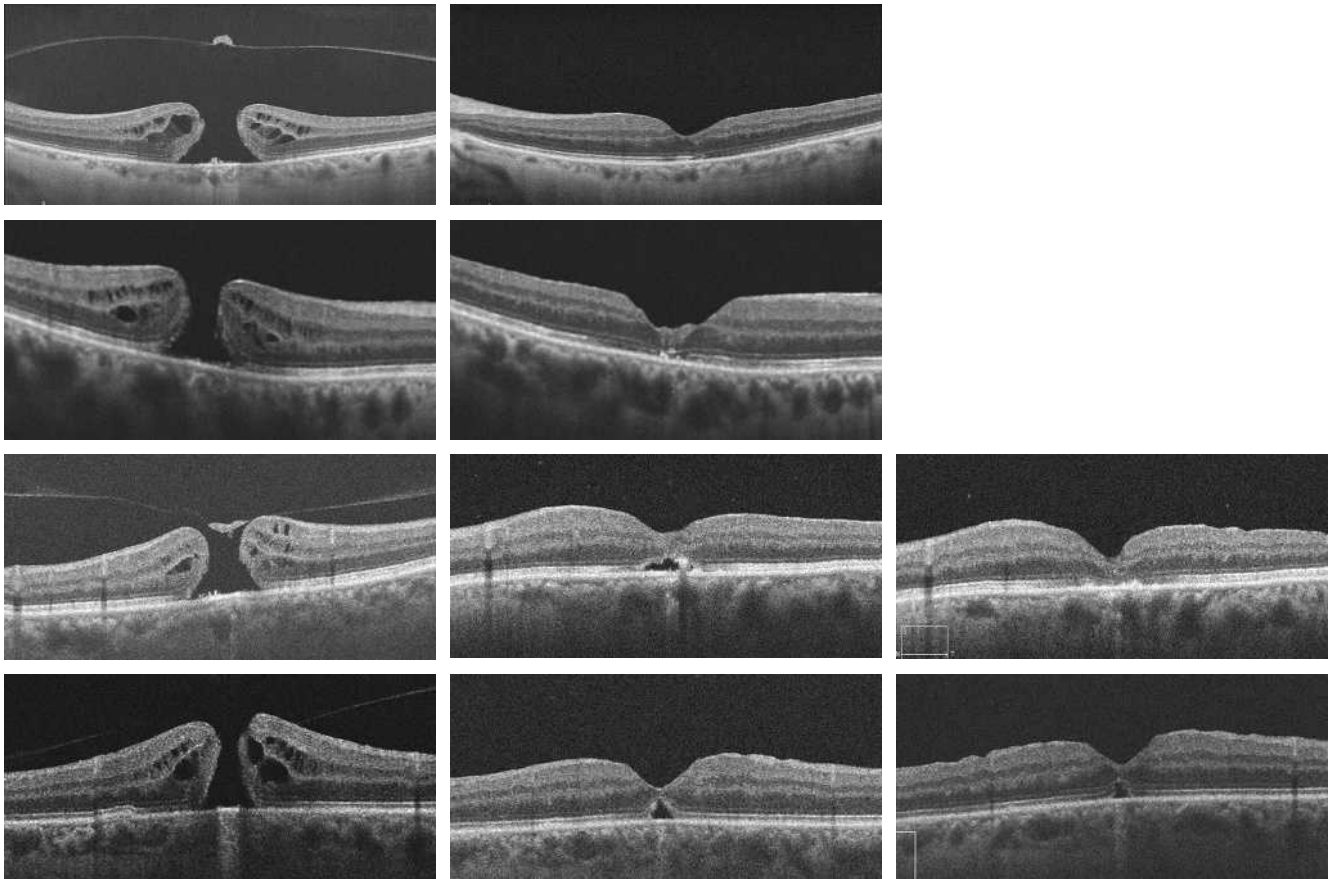


Fig. 13-21 Différents aspects anatomiques postopératoires en SD-OCT après fermeture chirurgicale de trous maculaires.

a. Patient présentant un trou maculaire de stade III. À 1 mois postopératoire, le profil fovéolaire est quasi normalisé. b. Patient présentant un trou maculaire de stade IV. À 3 mois postopératoires, la dépression fovéolaire est retrouvée, mais il existe un aspect cicatriciel rétrofovéolaire correspondant à une probable prolifération des cellules gliales. c. Patient présentant un trou maculaire de stade III. À 1 mois postopératoire, la continuité du tissu rétinien est retrouvée, mais il persiste un soulèvement rétrofovéolaire qui disparaît à 2 mois, mais on note alors un amincissement fovéolaire associé à une altération de la ligne de jonction IS-OS (zone ellipsoïde). d. Patient présentant un trou maculaire de stade II. À 1 mois postopératoire, il existe un microsoulèvement rétrofovéolaire. À 2 mois, il persiste une interruption de la ligne ellipsoïde.

a
b
c
d

dans l'intérêt de chaque patient. Les progrès techniques (vitrectomie transconjonctivale de petit calibre, instruments chirurgicaux, colorants, OCT peropératoire) et pharmacologiques (ocriplasmine) permettent aujourd'hui de proposer un traitement ambulatoire efficace associé à des risques maîtrisés.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Knapp H. Ueber Isolirte zerreissungen der aderhaut infolge von traumen auf augapfel. Arch Augenheilkd 1869 ; 1 : 6-29.
- [2] Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. Arch Ophthalmol 1988 ; 106 : 629-39.
- [3] Gaudric A, Haouchine B, Massin P, et al. Macular hole formation : new data provided by optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 1999 ; 117 : 744-51.
- [4] Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. Ophthalmology 2013 ; 120 : 2611-9.
- [5] McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. Population-based incidence of macular holes. Ophthalmology 2009 ; 116 : 1366-9.
- [6] Niwa H, Terasaki H, Ito Y, Miyake Y. Macular hole development in fellow eyes of patients with unilateral macular hole. Am J Ophthalmol 2005 ; 140 : 370-5.
- [7] Chan A, Duker JS, Schuman JS, Fujimoto JG. Stage 0 macular holes : observations by optical coherence tomography. Ophthalmology 2004 ; 111 : 2027-32.
- [8] Haouchine B, Massin P, Gaudric A. Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. Ophthalmology 2001 ; 108 : 15-22.
- [9] Casuso LA, Scott IU, Flynn HW Jr, et al. Long-term follow-up of unoperated macular holes. Ophthalmology 2001 ; 108 : 1150-5.
- [10] Cheng L, Freeman WR, Ozderdem U, et al. Prevalence, correlates, and natural history of epiretinal membranes surrounding idiopathic macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. Ophthalmology 2000 ; 107 : 853-9.
- [11] Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. Arch Ophthalmol 1991 ; 109 : 654-9.
- [12] Gandorfer A, Haritoglou C, Kampik A. Toxicity of indocyanine green in vitreoretinal surgery. Dev Ophthalmol 2008 ; 42 : 69-81.
- [13] Farah ME, Maia M, Rodrigues EB. Dyes in ocular surgery : principles for use in chromovitrectomy. Am J Ophthalmol 2009 ; 148 : 332-40.
- [14] Balducci N, Morara M, Veronese C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness modification after internal limiting membrane peeling. Retina 2014 ; 34 : 655-63.
- [15] Tadayoni R, Svorenova I, Erginay A, et al. Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. Br J Ophthalmol 2012 ; 96 : 1513-6.
- [16] Terasaki H, Miyake Y, Nomura R, et al. Focal macular ERGs in eyes after removal of macular ILM during macular hole surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001 ; 42 : 229-34.
- [17] Solebo AL, Lange CA, Bunce C, Bainbridge JW. Face-down positioning or posturing after macular hole surgery. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; (12) : CD008228.
- [18] Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. N Engl J Med 2012 ; 367 : 606-15.
- [19] Thompson JT, Sjaarda RN, Lansing MB. The results of vitreous surgery for chronic macular holes. Retina 1997 ; 17 : 493-501.
- [20] Haritoglou C, Reiniger IW, Schaumberger M, et al. Five-year follow-up of macular hole surgery with peeling of the internal limiting membrane: update of a prospective study. Retina 2006 ; 26 : 618-22.
- [21] Purtskhvanidze K, Treumer F, Junge O, et al. The long-term course of functional and anatomical recovery after macular hole surgery. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013 ; 54 : 4882-91.
- [22] Haritoglou C, Neubauer AS, Reiniger IW, et al. Long-term functional outcome of macular hole surgery correlated to optical coherence tomography measurements. Clin Experiment Ophthalmol 2007 ; 35 : 208-13.
- [23] Funata M, Wendel RT, de la Cruz Z, Green WR. Clinicopathologic study of bilateral macular holes treated with pars plana vitrectomy and gas tamponade. Retina 1992 ; 12 : 289-98.
- [24] Kim JE. Safety and complications of ocriplasmin : ocriplasmin, ocriplasmin ; oh, how safe art thou ? JAMA Ophthalmol 2014 ; 132 : 379-80.
- [25] Kumagai K, Ogino N, Demizu S, et al. Incidence of reopening and variables that influence reopening after macular hole surgery. Jpn J Ophthalmol 2001 ; 45 : 112-3.

Autres causes d'œdème maculaire

COORDONNÉ PAR C. CREUZOT-GARCHER

1 – AUTRES CAUSES VASCULAIRES

ISCHÉMIE CHOROÏDIENNE, TOXÉMIE GRAVIDIQUE ET PURPURA THROMBOPÉNIQUE

C. DESCHASSE, Y. KAUFFMANN

L'essentiel

- ▶ Des phénomènes exsudatifs rétiens ont été décrits en association avec l'ischémie choroïdienne de type multifocal.
- ▶ L'ischémie choroïdienne du « syndrome triangulaire » ne s'accompagne classiquement pas d'œdème rétinien.
- ▶ Des décollements séreux peuvent compliquer la phase aiguë. Les taches d'Elschnig apparaissent secondairement au niveau des zones ischémiques.
- ▶ Rare dans la toxémie gravidique, une ischémie choroïdienne multifocale peut survenir en cas d'atteinte de la choriocapillaire.

I Ischémie choroïdienne

Des phénomènes exsudatifs rétiens ont été décrits en association avec l'ischémie choroïdienne de type multifocal par obstruction au niveau de la choriocapillaire ou des petits vaisseaux pré- et post-capillaires. Par opposition, l'ischémie choroïdienne du « syndrome triangulaire », résultant de l'occlusion d'une artère ciliaire postérieure, ne s'accompagne classiquement pas d'œdème rétinien. Plusieurs étiologies sont associées aux formes multifocales telles que l'hypertension artérielle maligne, la toxémie gravidique ou encore le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [1–3]. À la phase aiguë, des décollements séreux rétiens plurilobés associés à de petites taches jaunâtres réparties sur tout le pôle postérieur peuvent être retrouvés au fond d'œil. La baisse d'acuité visuelle est variable selon leur localisation [4, 5]. Quelques jours après le début des symptômes, des taches d'Elschnig, correspondant à des plaques d'atrophie de

l'épithélium pigmentaire arrondies et plus ou moins pigmentées, peuvent apparaître (fig. 14-1). Ces dernières sont superposables aux zones d'ischémie initiales et traduisent un phénomène de cicatrisation de l'épithélium pigmentaire (EP) nécrosé [6]. L'*optical coherence tomography* (OCT) est utile à la phase aiguë pour quantifier les phénomènes exsudatifs. À la phase tardive, les taches d'Elschnig apparaissent sous la forme de dépôts sous-rétiens ou d'épaississements focaux de l'EP (fig. 14-2). L'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine montre de nombreuses zones de retard de remplissage choroïdien. Disposées en mosaïque, elles ne sont pas systématisées à la manière d'une occlusion ciliorétinienne mais peuvent avoir tendance à souligner les contours des lobules de la choriocapillaire (fig. 14-3). Des points de diffusion à l'origine du remplissage des décollements séreux rétiens sont classiques à la phase aiguë [4, 5]. Dans la majorité des cas, les symptômes sont améliorés après le traitement étiologique bien que les taches d'Elschnig restent visibles au fond d'œil.



Fig. 14-1 Décollement de rétine exsudatif par ischémie choroïdienne durant une toxémie gravidique.

a | b
c | d

a. Cliché anérythro œil droit. Vaste décollement séreux rétinien du pôle postérieur s'étendant en rétine supérieure, associé à des taches jaunes sous-réтиниennes. L'œil gauche est également atteint de décollement de rétine exsudatif. b. Cliché angiographique au temps artérioveineux précoce montrant un retard de perfusion majeur et irrégulier de la choriocapillaire. c. Cliché angiographique au temps tardif montrant un remplissage en mosaïque de la choriocapillaire encore incomplet. Diffusion massive de colorant à travers l'épithélium pigmentaire, remplissant le décollement rétinien exsudatif. d. Ischémie choroïdienne en périphérie rétinienne.

(Source : clichés de la collection du Dr Stéphane Dumas.)



a | b | c

Fig. 14-2 Aspect du fond d'œil 4 semaines après accouchement.

a. L'aspect du fond d'œil s'est normalisé. b. On observe des cicatrices pigmentées au pôle postérieur et en rétine supérieure correspondant aux taches d'Elschnig. c. En périphérie rétinienne, on observe des stries de Siegrist, séquellaires de l'ischémie rétinienne.

(Source : clichés de la collection du Dr Stéphane Dumas.)

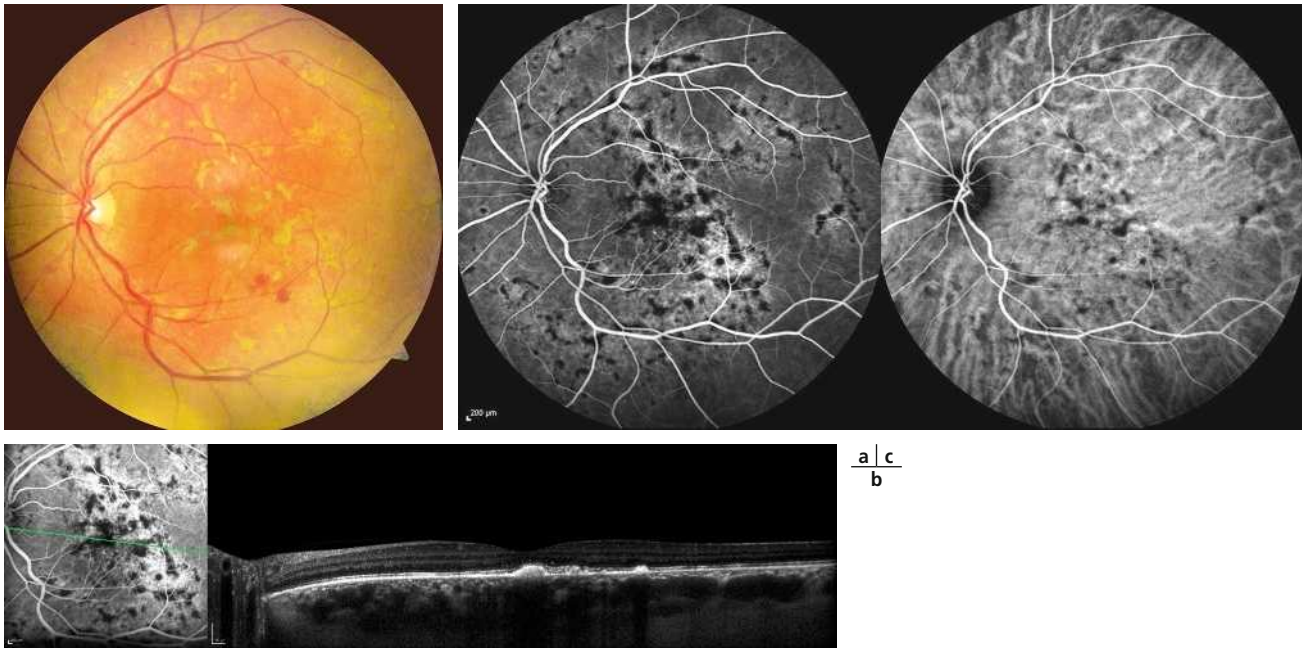


Fig. 14-3 Taches d'Elschnig.

a. Photographie couleur. Taches pigmentées correspondant aux taches d'Elschnig. b. OCT : les taches d'Elschnig apparaissent sous la forme de dépôts sous-rétiniens ou d'épaississements focaux de l'EP. c. Aspect en angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine.

I Toxémie gravidique

La toxémie gravidique, encore appelée prééclampsie, est un syndrome associant hypertension artérielle sévère et protéinurie survenant en général au 3^e trimestre de la grossesse. Le terme d'éclampsie est quant à lui réservé aux formes convulsives. La toxémie concerne environ 5 % des femmes enceintes et est causée par une ischémie placentaire chronique responsable de la libération de nombreux médiateurs vasculaires à l'origine des effets systémiques [7]. Les atteintes rétinienne retrouvées sont surtout celles liées à la rétinopathie hypertensive (angiospasmе, hémorragies, nodules cotonneux et œdème papillaire) [7, 8]. Des signes d'ischémie choroïdienne associés à un spasme artériel ou artériolaire sont retrouvés dans 1 à 2 % des cas de prééclampsie et peuvent concerner jusqu'à 10 % des femmes en cas d'éclampsie [7]. L'aspect du fond d'œil et des examens d'imagerie est alors identique à celui d'une ischémie choroïdienne multifocale s'il existe une atteinte de la choriocapillaire ou d'un syndrome triangulaire si l'occlusion concerne une ou plusieurs artères ciliaires postérieures [3, 6, 7, 9].

I Purpura thrombopénique

Bien que les manifestations rétinienne des formes sévères de purpura soient principalement de nature hémorragique, la thrombo-

pénie et la fragilité vasculaire qui en résulte peuvent, dans de rares cas, être associées à des phénomènes exsudatifs rétinienne (œdèmes ou décollements séreux). Ces signes sont en règle générale transitoires et s'améliorent rapidement après la normalisation du taux de plaquettes [10, 11].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Fardeau C, Tran TH, Gharbi B, et al. Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 2007 ; 27 : 163-72.
- [2] Klien BA. Ischemic infarcts of the choroid (Elschnig spots). A cause of retinal separation in hypertensive disease with renal insufficiency. A clinical and histopathologic study. *Am J Ophthalmol* 1968 ; 66 : 1069-74.
- [3] Saito Y, Tano Y. Retinal pigment epithelial lesions associated with choroidal ischemia in preeclampsia. *Retina* 1998 ; 18 : 103-8.
- [4] Gaudric A. Ischémie choroïdienne aiguë. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris)*. 21-235-B-18. 2009.
- [5] Gaudric A, Sterkers M, Coscas G. Retinal detachment after choroidal ischemia. *Am J Ophthalmol* 1987 ; 104 : 364-72.
- [6] Gaudric A, Binaghi M, Coscas G. Acute choriocapillary occlusion and Elschnig's bodies in the course of pregnancy toxemias. *J Fr Ophthalmol* 1981 ; 4 : 440-1.
- [7] Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988 ; 32 : 219-38.
- [8] Fastenberg DM, Fetkenhour CL, Choromokos E, Shoch DE. Choroidal vascular changes in toxemia of pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1980 ; 89 : 362-8.
- [9] Larcan A, Lambert H, Laprevote-Heully MC, et al. Acute choriocapillaris occlusion in pregnancy and puerperium. Toxemias, thrombotic microangiopathies. *J Mal Vasc* 1985 ; 10 : 213-9.
- [10] Titah C, Abisror N, Affortit A, Coppo P. Bilateral serous detachment of retina : an unusual mode of revelation of thrombotic thrombocytopenic purpura of favorable outcome with plasma exchange. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 ; 252 : 181-3.
- [11] Nanayakkara P, Gans RO, Reichert-Thoen J, ter Wee PM. Serous retinal detachment as an early presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Intern Med* 2000 ; 11 : 286-8.

MACRO-ANÉVRISMES, HYPERTENSION ARTÉRIELLE

S.-Y. COHEN

L'essentiel

- L'hypertension artérielle (HTA) sévère peut entraîner l'apparition d'hémorragies rétiniennes, de nodules cotonneux, de lipides intrarétiniens.
- L'HTA peut se compliquer d'une ischémie rétinienne ou choroïdienne.
- Le traitement des complications de l'HTA passe par la normalisation de la tension artérielle.
- Les macro-anévrismes (MA) constituent un marqueur de morbi-mortalité liée aux facteurs de risque vasculaires associés.
- Souvent asymptomatiques, les MA peuvent entraîner un œdème intrarétinien à l'origine d'une baisse de vision s'il atteint le centre de la macula.
- Un MA compliqué d'une hémorragie intravitréenne peut s'occlure secondairement.
- Le traitement repose avant tout sur le laser pour occlure le MA et/ou les anti-VEGF pour traiter l'œdème.

Œdèmes rétiens secondaires à la rétinopathie hypertensive

■ GÉNÉRALITÉS

L'hypertension est l'une des affections la plus fréquemment observée dans les pays développés. Elle peut avoir de nombreuses conséquences générales dont une majoration importante du risque de mort cardiovasculaire. Elle est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 14 mmHg et/ou une tension diastolique supérieure à 90 mmHg. L'hypertension sévère est définie par une hypertension systolique supérieure à 180 mmHg ou une tension diastolique supérieure à 110 mmHg. L'hypertension artérielle peut avoir de nombreuses conséquences au niveau des différents organes. Elle atteint en particulier le cerveau, le cœur, les reins.

■ DESCRIPTION

Au niveau de la rétine, l'hypertension peut s'accompagner d'hémorragies rétiniennes, de nodules cotonneux, de l'accumulation de lipides intrarétiniens et d'occlusions vasculaires rétiniennes ou choriocapillaires [1]. Un retentissement artériolaire peut également être observé correspondant à un amincissement des artères. Des hémorragies ou un œdème peuvent être également observés au niveau de la tête du nerf optique. Les hypertensions sévères peuvent s'accompagner d'un retard de perfusion choriocapillaire en angiographie.

L'angiographie peut également mettre en évidence une raréfaction capillaire ainsi que des points hyperfluorescents correspondant à des souffrances aiguës de la choriocapillaire entraînant des petites zones de soulèvement de la rétine centrale. L'hypertension peut également participer à la constitution de complications rétiniennes qui peuvent elles-mêmes se compliquer d'œdème : occlusion de la veine centrale de la rétine ou de ses branches, macro-anévrismes artériels.

■ ŒDÈMES ET DÉCOLLEMENTS SÉREUX RÉTINIENS

Un décollement séreux rétinien maculaire peut être observé de même qu'un œdème intrarétinien. Ces anomalies sont liées à la rupture de la barrière hémato-rétinienne externe. L'ischémie se traduit également

au fond d'œil par la présence de nombreux nodules cotonneux à disposition péripapillaire associés à des hémorragies (fig. 14-4).

■ TRAITEMENT

Le traitement de ces œdèmes repose exclusivement sur la normalisation de la pression artérielle. Cette normalisation va s'accompagner d'une disparition progressive des phénomènes exsudatifs. Lorsque les manifestations ischémiques sont au premier plan, un amincissement séquentiel de la rétine interne peut être observé.

Macro-anévrismes artériels

■ GÉNÉRALITÉS

Les macro-anévrismes artériels correspondent à des dilatations de la paroi des artéoles rétiniennes. Ils sont observés en règle après 60 ans chez des patients hypertendus. Une prédominance féminine est notée dans la littérature [2-4]. Les macro-anévrismes peuvent être considérés comme un marqueur de morbi-mortalité liée aux facteurs de risque vasculaires associés.

■ DESCRIPTION

Souvent asymptomatiques, les macro-anévrismes sont habituellement révélés par une baisse d'acuité visuelle liée à un œdème intrarétinien, des hémorragies, parfois des hémorragies intravitréennes révélatrices. Différents examens complémentaires permettent la mise en évidence du macro-anévrisme : la localisation péri-artérielle de l'hémorragie peut évoquer le diagnostic dès l'examen du fond d'œil (fig. 14-5 et 14-6). L'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine révèle en général le macro-anévrisme sous la forme d'une dilatation pariétale artérielle localisée donnant lieu à une hyperfluorescence [4, 5]. Les hémorragies compliquant les macro-anévrismes sont fréquemment situées dans plusieurs couches, elles peuvent être pré-rétiniennes, intrarétiniennes, sous-rétiniennes et souvent les trois à la fois [5, 6]. Elles peuvent masquer la lésion causale. Un œdème intrarétinien peut être associé. Il est habituellement mieux visualisé sur l'OCT.

Des formes particulières ont été individualisées : formes multiples associées à la sarcoïdose [7], formes compliquant des macro-vasseaux [8].

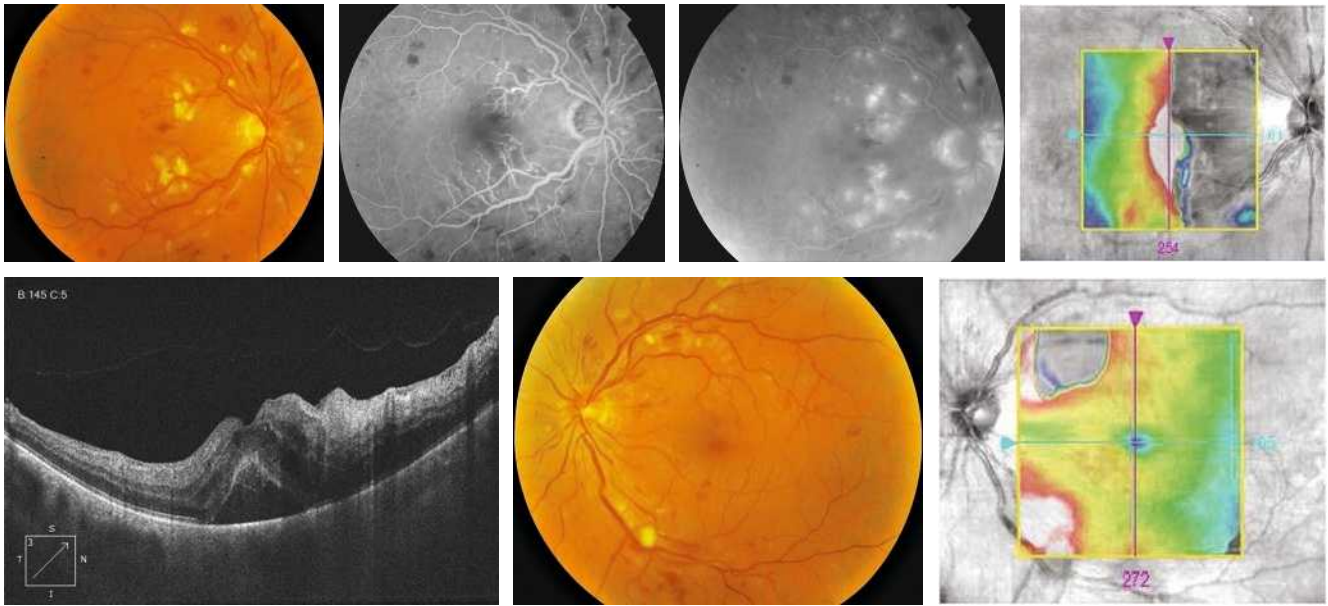


Fig. 14-4 *Rétinopathie hypertensive.*

Œil droit et œil gauche d'un patient de 42 ans chez qui des anomalies du fond d'œil ont été diagnostiquées. Le jour de l'examen, la tension artérielle est mesurée à 210/145 mmHg. L'examen du fond d'œil met en évidence de nombreux nodules cotonneux, à disposition péripapillaire, associés à des hémorragies en flammèches (a). L'angiographie à la fluorescéine montre une raréfaction capillaire de la zone inter-papillo-maculaire associée à des punctuatis hyperfluorescentes tardives (b, c). La cartographie de l'OCT montre une désorganisation de la rétine inter-papillo-maculaire (d). Les coupes passant à ce niveau montrent un décollement séreux rétinien, associé à un œdème intrarétinien (e). L'atteinte de l'œil gauche est moins sévère, avec un œdème localisé au voisinage des vaisseaux temporaux supérieurs, n'atteignant pas la macula (f, g).

a	b	c	d
e	f	g	

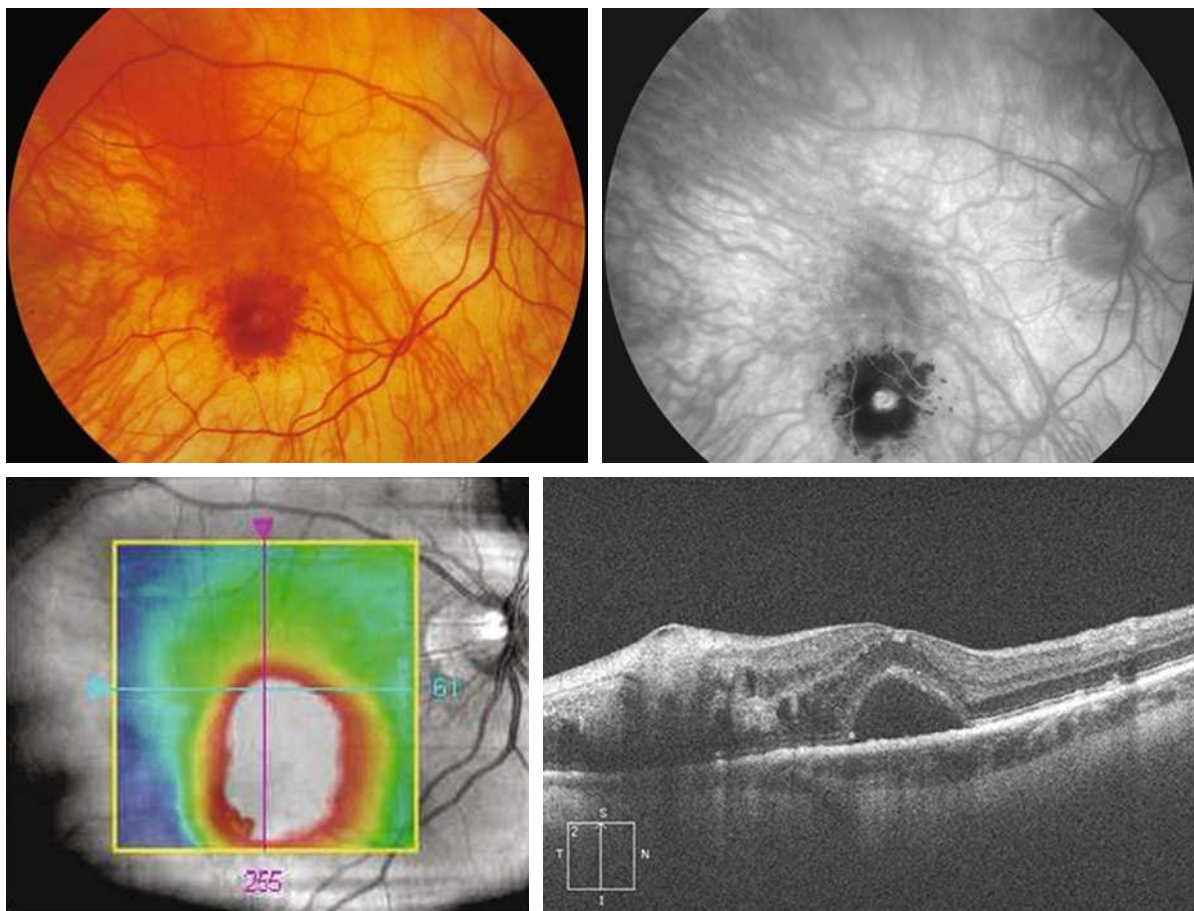


Fig. 14-5 *Macro-anévrisme artériel développé sur un œil présentant une choroidose myopique.*

Le cliché en couleurs met en évidence des hémorragies centrées par une dilatation vasculaire située sur la paroi d'une artère (a). L'angiographie confirme la dilatation anévrysmale de la paroi de l'artère temporale inférieure (b). La cartographie de l'OCT montre une surélévation localisée à la partie inférieure de la macula impliquant la fovéola elle-même (c). La coupe verticale correspondante met en évidence le macro-anévrisme sous la forme d'une surélévation superficielle de la rétine associée à un cône d'ombre relatif. On note un œdème intrarétinien et un décollement séreux rétinien maculaire (d).

a	b
c	d

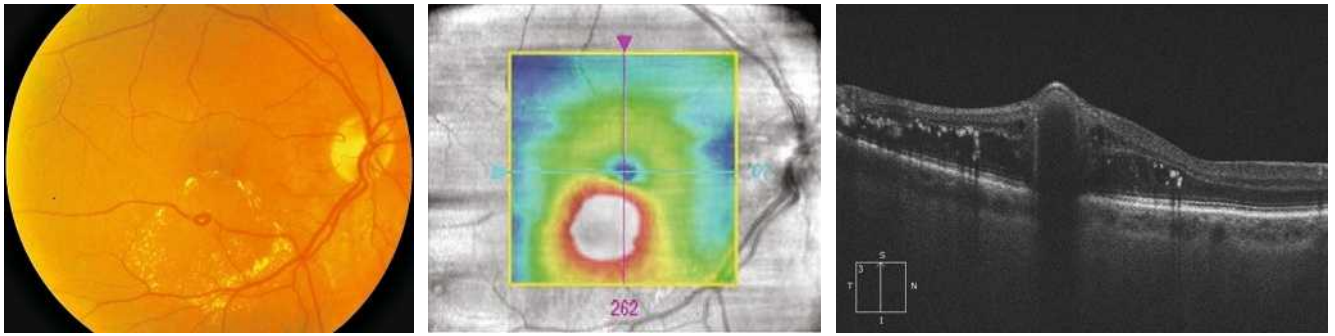


Fig. 14-6 Macro-anévrisme artériel centré par des exsudats.

a | b | c

Le cliché en couleurs met en évidence la dilatation macro-anévrismale située sur la paroi de l'artère temporale inférieure (a). On note des exsudats en couronne situés autour de la dilatation. La cartographie de l'OCT montre un œdème localisé à la partie temporale inférieure de la macula (b). La coupe verticale passant par le macro-anévrisme retrouve la dilatation sous la forme d'une surélévation pointue, localisée de la rétine, associée à un cône d'ombre. On note un œdème intrarétinien au sein duquel on observe des lésions hyper-réfléctives correspondant à l'accumulation d'exsudats lipidiques (c).

■ TRAITEMENT

Le traitement des macro-anévrismes repose sur la simple observation, l'hémorragie ayant pu favoriser la fibrose spontanée des parois du macro-anévrisme. La photocoagulation peut être très efficace à condition d'utiliser des impacts faiblement dosés, de durée longue. Ce traitement expose cependant à un risque d'occlusion artériolaire. Il est donc important de s'assurer de l'absence de vascularisation de la macula par les branches de l'artère sur laquelle se situe le macro-anévrisme. L'application d'impacts infracliniques (*subthreshold*) a également été proposée pour éviter cette complication [9]. Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont également été proposées. Elles ont pour but de diminuer l'exsudation associée et de favoriser la résorption de l'hémorragie [10–12]. Le traitement des formes hémorragiques peut nécessiter une vitrectomie. L'injection de *recombinant tissue plasminogen activator* (rTPa) a également été proposée [13, 14].

BIBLIOGRAPHIE

[1] Dellacroce JT, Vitale AT. Hypertension and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* 2008 ; 19 : 493-8.
 [2] Pitkänen L, Tommila P, Kaarniranta K, et al. Retinal arterial macroaneurysms. *Acta Ophthalmol* 2014 ; 92 : 101-4.

[3] Takahashi K, Kishi S. Serous macular detachment associated with retinal arterial macroaneurysm. *Jpn J Ophthalmol* 2006 ; 50 : 460-4.
 [4] Moosavi RA, Fong KC, Chopdar A. Retinal artery macroaneurysms : clinical and fluorescein angiographic features in 34 patients. *Eye* 2006 ; 20 : 1011-20.
 [5] Deschasse C, Isaico R, Creuzot-Garcher C, Bron AM. Retinal macroaneurysms and macular hemorrhages : report of five cases. *J Fr Ophtalmol* 2014 ; 37 : 347-52.
 [6] Goldenberg D, Soiberman U, Loewenstein A, Goldstein M. Heidelberg spectral-domain optical coherence tomographic findings in retinal artery macroaneurysm. *Retina* 2012 ; 32 : 990-5.
 [7] Yokoi K, Oshita M, Goto H. Retinal macroaneurysm associated with ocular sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol* 2010 ; 54 : 392-5.
 [8] Koizumi H, Iida T, Mori T, et al. Retinal arteriolar macroaneurysm and congenital retinal macrovessel. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009 ; 40 : 513-5.
 [9] Battaglia Parodi M, Iacono P, Pierro L, et al. Subthreshold laser treatment versus threshold laser treatment for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 1783-6.
 [10] Kishore K. Intravitreal bevacizumab for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157 : 260.
 [11] Zweifel SA, Tönz MS, Pfenninger L, et al. Intravitreal anti-VEGF therapy for retinal macroaneurysm. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013 ; 230 : 392-5.
 [12] Cho HJ, Rhee TK, Kim HS, et al. Intravitreal bevacizumab for symptomatic retinal arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 155 : 898-904.
 [13] Inoue M, Shiraga F, Shirakata Y, et al. Subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator for submacular hemorrhage associated with ruptured retinal arterial macroaneurysm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 ; 253 : 1663-9.
 [14] Van Zeeburg EJ, Cereda MG, Van Meurs JC. Recombinant tissue plasminogen activator, vitrectomy, and gas for recent submacular hemorrhage displacement due to retinal macroaneurysm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 ; 251 : 733-4.

RÉTINOPATHIE RADIQUE

L. LUMBROSO-LE ROUIC

L'essentiel

- La rétinopathie radique (RR) est une complication souvent tardive d'une irradiation oculaire ou péri-orbitaire.
- La RR se caractérise par l'apparition de phénomènes ischémiques et exsudatifs rétinien.
- La maculopathie radique est souvent l'un des premiers signes de RR, car les signes prédominent au pôle postérieur.
- L'OCT et l'angiographie sont utiles pour détecter et suivre les complications œdémateuses et ischémiques.
- Les corticoïdes et les anti-vascular endothelial growth factors (anti-VEGF) constituent les principaux traitements de la RR et de ses complications.
- Un suivi régulier systématique des patients à risque permet de dépister précocement les complications et discuter de leur prise en charge.

La rétinopathie radio-induite ou *rétinopathie radique* (RR) est une pathologie occlusive des vaisseaux rétinien qui apparaît après *irradiation* du globe oculaire, réalisée soit pour une

tumeur intra-oculaire (radiothérapie externe, curiethérapie), soit pour le traitement d'une néoplasie des structures avoisinantes (orbite, base du crâne, cavités aériennes de la face, encéphale,

etc.). Cette atteinte se déclare de façon retardée (parfois de plusieurs années) par rapport au traitement. Elle consiste en une occlusion des capillaires rétiniens puis des gros vaisseaux pouvant aboutir à une baisse de l'acuité visuelle en cas d'atteinte maculaire, une néovascularisation rétinienne et éventuellement même à l'énucléation secondaire pour glaucome néovasculaire hyperalgique. Cette vasculopathie a été décrite dès 1933 par Stallard dans les suites d'un traitement par aiguilles de radon [1, 2].

I Diagnostic

■ ASPECTS CLINIQUES

Les premiers signes cliniques consistent en l'apparition, au fond d'œil, d'une dilatation des capillaires rétiniens, de malformations vasculaires (micro-anévrysmes, télangiectasies) et d'hémorragies intra- ou pré-rétiniennes. Des exsudats secs peuvent aussi être présents. Les *occlusions capillaires* entraînent des petites zones d'ischémie (se traduisant cliniquement par des nodules cotonneux) fugaces et peu fréquentes [2-4]. Des phénomènes exsudatifs peuvent ensuite apparaître avec un œdème rétinien, le plus souvent maculaire. Les zones d'ischémie capillaire peuvent s'étendre et, dans certains cas, une néovascularisation rétinienne ou du nerf optique peut se développer. Ces néovaisseaux peuvent entraîner des hémorragies intravitréennes voire un glaucome néovasculaire [5]. Ces altérations vasculaires et les phénomènes exsudatifs

qui les accompagnent peuvent être observés sur toute la surface rétinienne mais prédominent au pôle postérieur [3]. La maculopathie est d'ailleurs souvent l'un des premiers signes de rétinopathie radique [4, 6]. Le diagnostic des RR est clinique, il doit être complété par un examen en OCT et éventuellement une angiographie pour vérifier l'absence de territoires ischémiques étendus.

■ EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

OCT

Cet examen est devenu l'outil essentiel pour le dépistage et le suivi des maculopathies radiques. Les altérations en OCT précèdent souvent de plusieurs mois l'atteinte cliniquement visible [7].

Une classification « OCT » en cinq grades a été proposée pour décrire l'œdème dans les atteintes maculaires post-radiques en fonction de l'atteinte fovéolaire ou pas et de la présence de logettes kystiques [6]. Cette classification est bien corrélée à l'épaisseur rétinienne mais surtout à la baisse de vision.

ANGIOGRAPHIES

L'angiographie à la fluorescéine est proposée en cas d'atteinte rétinienne clinique étendue.

Elle permet d'affirmer l'occlusion capillaire, la rupture de la maille périfovéolaire, de mieux apprécier les dilatations anévrysmales, d'évaluer l'étendue des territoires ischémiques et l'éventuelle hyperperméabilité capillaire (fig. 14-7 à 14-9). Ces atteintes peuvent être de sévérité variable [8]. L'angiographie au vert d'indocyanine n'est pas faite de façon régulière, elle peut montrer

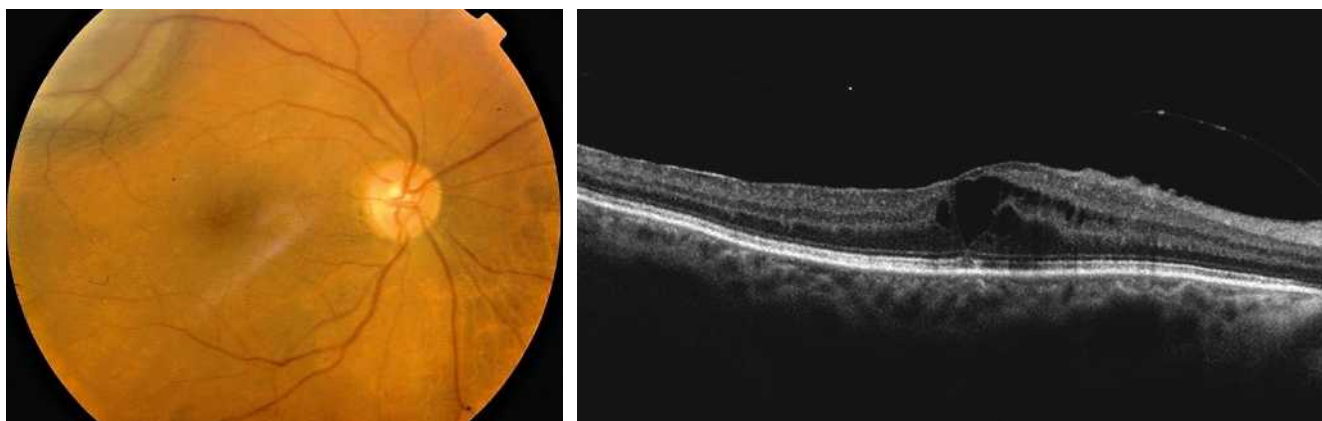


Fig. 14-7 Mélanome choroidien postérieur traité par faisceau de protons.

Aspect en rétinographie en couleurs (a) et OCT (b) : apparition d'un œdème maculaire avec présence de logettes kystiques.

a | b

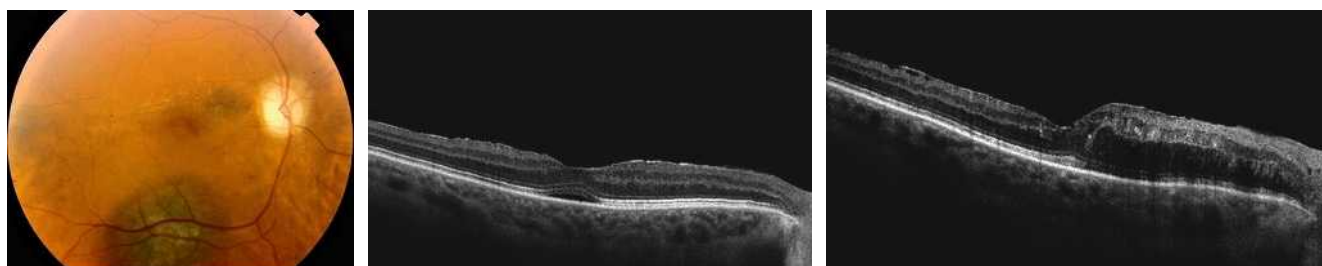


Fig. 14-8 Mélanome choroidien postérieur traité par faisceau de protons.

Aspect en rétinographie en couleurs (a) et OCT (b) au diagnostic : décollement séreux rétinien (DSR) lié à l'exsudation tumorale. Résorption du DSR et apparition secondaire d'un œdème rétinien, en rapport avec la maculopathie radique débutante, 9 mois après irradiation (c).

a | b | c

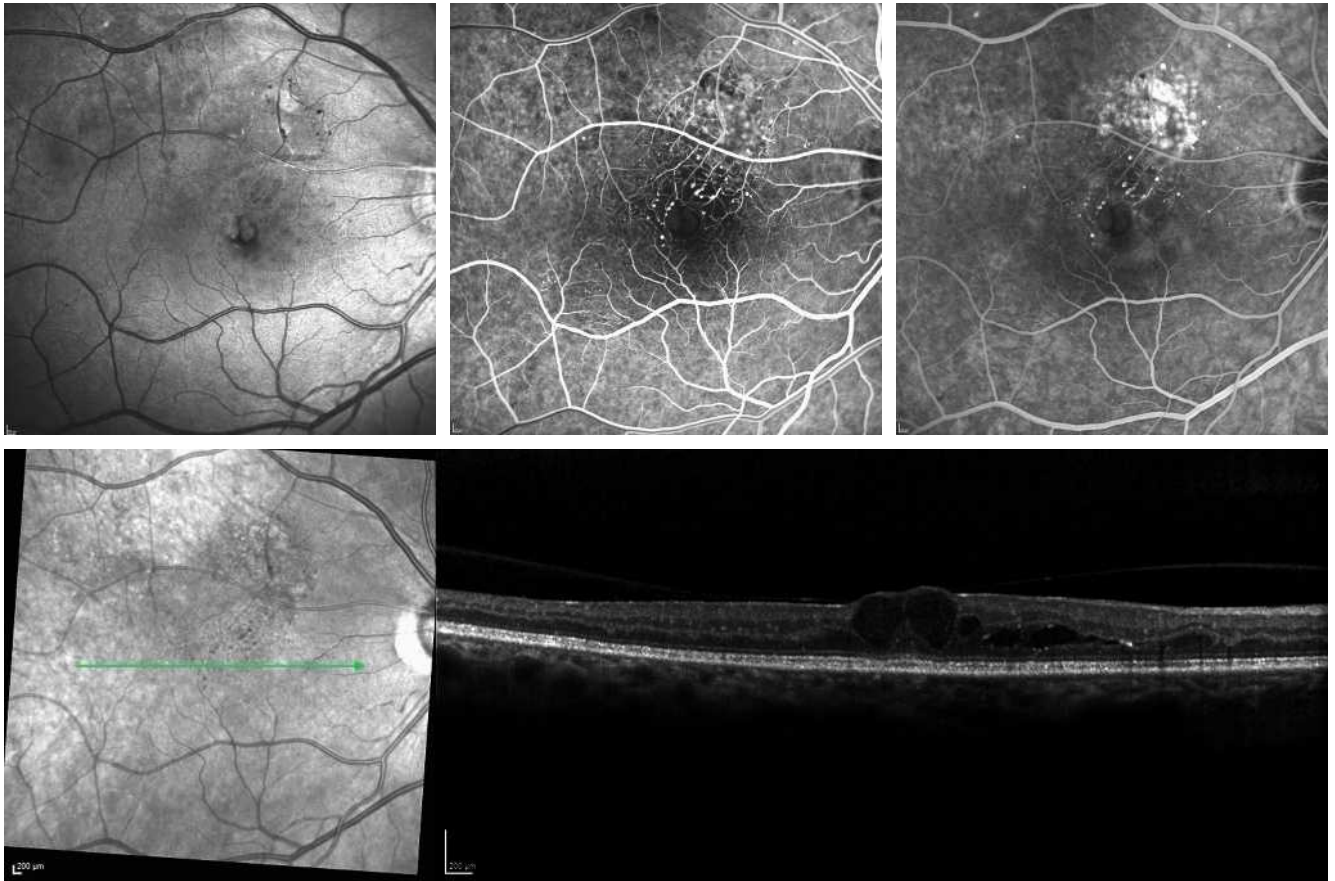


Fig. 14-9 Mélanome choroïdien dans la région temporale supérieure du pôle postérieur traité par faisceau de protons. Apparition d'une rétinopathie radique 5 ans plus tard. a | b | c
d

a. Cliché anérythre ; micro-anévrysmes, anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) du pôle postérieur ; œdème maculaire cystoïde. b. Cliché angiographique montrant une dilatation et une raréfaction des capillaires maculaires, associées à des micro-anévrysmes et des AMIR. c. Temps tardif de l'angiographie montrant des diffusions et deux logettes centrales d'œdème maculaire. d. Coupe OCT objectivant l'œdème maculaire cystoïde avec deux logettes centrales.

(Source : clichés de la collection du Dr Stéphane Dumas.)

une altération de la circulation vasculaire choroïdienne associée aux anomalies rétinienne [9].

■ DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le tableau clinique et paraclinique de la RR est très proche de celui de la rétinopathie diabétique. Ce qui doit faire évoquer le diagnostic est la notion d'irradiation possible du globe oculaire. L'étude du dossier du patient ainsi que le planning de thérapie peut aider à déterminer si la rétine a reçu des doses d'irradiation pouvant expliquer les manifestations cliniques.

I Étiologie

■ CIRCONSTANCES DE SURVENUE

L'incidence de la rétinopathie dépend des modalités de l'irradiation (dose totale, fractionnement, volume oculaire irradié et nature du rayonnement) [10]. En cas d'irradiation conventionnelle d'une pathologie non oculaire, et bien qu'il n'y ait pas de dose « seuil » minimale, les rétinopathies radiques sont rares pour des doses totales de moins de 45 Gy délivrées avec des fractionnements classiques autour de 2 Gy et pour une surface rétinienne irradiée inférieure à 50–60 % [11].

En cas de traitement de tumeurs intra-oculaires, les deux principales techniques utilisées sont la curiethérapie (disque) sus-sclérale et l'irradiation par particules chargées lourdes (protons, ions hélium). Dans les deux cas, il existe une réelle différence sur l'incidence des maculopathies radiques lorsque le traitement est réalisé pour une tumeur postérieure à l'équateur par rapport aux lésions antérieures [4, 12–15].

L'apparition de la RR est toujours retardée par rapport à l'irradiation. Ce délai est compris entre 1 et 8,5 ans après irradiation externe conventionnelle. Après faisceau de protons, le délai peut être compris entre 5 mois et 15 ans (moyenne 40 mois) [3, 4, 10, 11].

■ FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS

Bien qu'il y ait des discordances entre les différentes études, la coexistence de certains facteurs tels qu'un diabète ou l'administration concomitante d'une chimiothérapie semble augmenter le risque d'apparition de la RR [3, 5, 10, 11, 14, 16].

I Évolution

Une amélioration spontanée peut se produire mais elle est rare (moins de 5 %).

La baisse de l'acuité visuelle est fréquente, les patients conservent malgré tout souvent une acuité visuelle ambulatoire s'il n'y a pas d'atteinte du nerf optique associée [4, 14].



Traitement

Les traitements proposés sont nombreux et ont évolué au cours du temps [6, 17].

La photocoagulation en grille de la macula a été l'une des premières modalités thérapeutiques. Ce traitement a permis une stabilisation de l'acuité visuelle dans près de la moitié des cas traités, bien que le bénéfice visuel ne persiste pas après 2 ans de suivi [18, 19]. Un traitement par laser focal d'éventuelles anomalies vasculaires peut entraîner une résorption des exsudats et une amélioration visuelle [8].

Quelques patients ont été traités par photothérapie dynamique, avec diminution des phénomènes exsudatifs et amélioration visuelle [20].

L'administration de médicaments par voie intravitréenne a par la suite été étudiée : la triamcinolone puis les anti-VEGF, voire l'association des deux. La triamcinolone a un effet positif chez une majorité des patients, mais qui ne persiste pas à long terme [21]. Les anti-VEGF ont été largement utilisés, il existe une efficacité sur la résolution de l'œdème, parfois après de multiples injections, la récupération visuelle étant par contre médiocre dans la plupart des cas [17, 22, 23]. De la même façon, l'utilisation d'implant intravitréen de dexaméthasone (0,7 mg) a montré des résultats intéressants [24]. L'association d'un corticoïde aux anti-VEGF pourrait être plus efficace chez les patients ayant une forme sévère [25].

Enfin une surveillance simple peut être aussi proposée en cas de vision conservée. Cependant, dans ces cas il faut garder à l'esprit que les meilleurs résultats après traitement de l'œdème sont obtenus lorsque l'acuité visuelle initiale n'est pas trop basse et qu'il n'existe pas de modifications cystiques chroniques rétinienne [25]. Plusieurs études sont en cours pour l'évaluation des différents anti-VEGF et de la triamcinolone, ainsi que de leurs modalités d'administration, dans le traitement de la maculopathie radique.

En cas de rétinopathie proliférante associée, une photocoagulation panrétinienne des territoires ischémiques doit être réalisée pour contrôler les néovaisseaux.

Prévention

La rétinopathie radique pouvant apparaître avec de faibles doses d'irradiation, la solution idéale serait de ne pas irradier le globe oculaire. Il est donc important d'évaluer au mieux les risques du traitement et de ne proposer une irradiation, même à faibles doses, qu'avec précaution dans les pathologies bénignes. Mais la plupart du temps, l'irradiation est indiquée pour le traitement d'une pathologie néoplasique dont c'est souvent la seule modalité thérapeutique.

Dans ces cas, la prévention repose essentiellement sur la diminution des doses et des volumes irradiés.

L'intérêt de l'administration systématique de triamcinolone en péri-oculaire ou des anti-VEGF dans la prévention de la maculopathie radique a été étudié après irradiation de tumeurs oculaires. Dans les deux cas, les patients traités présentaient moins de maculopathies [26, 27]. Ce type d'approche n'est pas couramment utilisé.

Les patients traités par irradiation des régions oculaires et/ou péri-oculaires, quelles que soient les modalités, doivent être toujours prévenus des retentissements fonctionnels oculaires potentiels. Il est aussi important d'insister sur la latence de ces effets tardifs et la nécessité d'un suivi ophtalmologique régulier au long cours, seul garant d'un dépistage et du traitement rapide.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lumbroso L, Dendale R, Fourquet A, Desjardins L. Radiation-induced retinopathy. *Cancer Radiother* 2002 ; 6 : 289-95.
- [2] Maguire A, Schachat AP. Radiation retinopathy. In : Ryan SJ. *Dir. Retina*. St-Louis : Mosby ; 2000, p. 1509-15.
- [3] Brown GC, Shields JA, Sanborn G, et al. Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 1982 ; 89 : 1494-501.
- [4] Guyer DR, Mukai S, Egan KM, et al. Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 1278-85.
- [5] Kinyoun JL, Lawrence BS, Barlow WE. Proliferative radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 1097-100.
- [6] Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Shields JA. Classification and treatment of radiation maculopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2010 ; 21 : 233-8.
- [7] Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina* 2008 ; 28 : 263-73.
- [8] Amoaku WM, Archer DB. Fluorescein angiographic features, natural course and treatment of radiation retinopathy. *Eye* 1990 ; 4 : 657-67.
- [9] Takahashi K, Kishi S, Muraoka K, et al. Radiation choroidopathy with remodeling of the choroidal venous system. *Am J Ophthalmol* 1998 ; 125 : 367-73.
- [10] Parsons JT, Fitzgerald CR, Hood CL, et al. The effects of irradiation on the eye and optic nerve. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983 ; 9 : 609-22.
- [11] Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 44 : 599-605.
- [12] Finger PT. Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol* 2000 ; 84 : 1068-70.
- [13] Lumbroso-Le Rouic L, Charif Chefchaoui M, Levy C, et al. 125I plaque brachytherapy for anterior uveal melanomas. *Eye* 2004 ; 18 : 911-6.
- [14] Gragoudas ES, Li W, Lane AM, et al. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 1571-7 ; discussion 1577-8.
- [15] Lumbroso L, Levy C, Plancher C, et al. Results of proton beam irradiation for treatment of choroidal melanoma. *J Fr Ophtalmol* 2002 ; 25 : 290-7.
- [16] Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999 ; 117 : 609-14.
- [17] Singh AD, Pabon S, Aronow ME. Management of radiation maculopathy. *Ophthalmic Res* 2012 ; 1 : 26-31.
- [18] Hykin PG, Shields CL, Shields JA, Arevalo JF. The efficacy of focal laser therapy in radiation-induced macular edema. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 1425-9.
- [19] Kinyoun JL, Zamber RW, Lawrence BS, et al. Photocoagulation treatment for clinically significant radiation macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1995 ; 79 : 144-9.
- [20] Bakri SJ, Beer PM. Photodynamic therapy for maculopathy due to radiation retinopathy. *Eye* 2005 ; 19 : 795-9.
- [21] Shields CL, Demirci H, Dai V, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for radiation maculopathy after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina* 2005 ; 25 : 868-74.
- [22] Finger PT. Radiation retinopathy is treatable with anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (Avastin). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 70 : 974-7.
- [23] Mason JO 3rd, Albert MA Jr., Persaud TO, Vail RS. Intravitreal bevacizumab treatment for radiation macular edema after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina* 2007 ; 27 : 903-7.
- [24] Baillif S, Maschi C, Gastaud P, Caujolle JP. Intravitreal dexamethasone 0.7 mg implant for radiation macular edema after proton beam therapy for choroidal melanoma. *Retina* 2013 ; 33 : 1784-90.
- [25] Shah NV, Houston SK, Markoe A, Murray TG. Combination therapy with triamcinolone acetate and bevacizumab for the treatment of severe radiation maculopathy in patients with posterior uveal melanoma. *Clin Ophthalmol* 2013 ; 7 : 1877-82.
- [26] Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Periocular triamcinolone for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma : a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 1383-90.
- [27] Shah SU, Shields CL, Bianciotto CG, et al. Intravitreal bevacizumab at 4-month intervals for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 269-7.

ANGIOMATOSES RÉTINIENNES

V. KRIVOSIC

L'essentiel

- Les hémangiomes capillaires rétiens (HCR) de taille moyenne et de grande taille peuvent être associés à un œdème maculaire (OM). Le traitement des HCR repose sur leur destruction. Le traitement habituel est une photocoagulation laser, associée à des injections intravitréennes d'anti-VEGF et une surveillance rapprochée. Le traitement des HCR associés à un OM est plus délicat. La thérapie photodynamique combinée avec des injections intravitréennes d'anti-VEGF peut être proposée en cas de baisse d'acuité visuelle marquée.
- Les tumeurs vasoprolifératives rétiniennes (TVPR) peuvent être associées à un OM dans 30 % des cas. Le traitement repose sur la destruction des anomalies vasculaires périphériques. En cas de persistance de l'OM malgré une destruction complète de celles-ci, les injections intravitréennes de corticoïdes ou d'anti-VEGF peuvent être proposées.
- L'OM est rare dans la maladie de Coats. Quand il est présent, on retrouve souvent des télangiectasies maculaires associées. Le traitement repose sur la destruction au laser des télangiectasies. Les exsudats secs lipidiques qui s'accumulent dans la macula ont pour origine les anomalies vasculaires périphériques. Le traitement de celles-ci permet la régression de l'exsudation.

Hémangiome capillaire rétinien isolé ou associé à une maladie de von Hippel-Lindau

■ DÉFINITION

Les *hémangiomes capillaires rétiens* (HCR) sont des tumeurs vasculaires bénignes. Les lésions de petite taille n'entraînent habituellement pas de retentissement visuel mais doivent être traitées en raison de leur évolutivité. Les lésions de taille moyenne et de grande

taille peuvent s'associer à une exsudation intra- et sous-rétinienne, telle qu'un décollement séreux rétinien (DSR), une accumulation d'exsudats secs ou un œdème maculaire cystoïde (OMC). Certains HCR périphériques et, surtout, certains *hémangiomes capillaires de la papille* s'accompagnent d'un OMC (fig. 14-10). Le traitement de cet œdème repose sur la destruction de l'hémangiome.

Les HCR peuvent être sporadiques ou associés à une *maladie de von Hippel-Lindau* (VHL). Leurs manifestations cliniques et leur traitement sont les mêmes dans les deux cas de figure [1]. La probabilité qu'un HCR isolé, en l'absence d'histoire familiale, soit lié à une maladie de VHL est de 50 % [2]. La maladie de VHL est une maladie autosomique dominante due à une mutation du gène *VHL* qui est un gène suppresseur de tumeur [3]. Les mutations entraînent ainsi une prédisposition à l'apparition de tumeurs vasculaires, endocrines et malignes pluriviscérales qui sont énumérées



Fig. 14-10 Hémangiome capillaire de la papille chez un patient de 47 ans. L'AV est à 1,6/10.

Cliché en couleurs (a) : lésion rouge-rosé appendue au bord nasal inférieur de la papille. En angiographie à la fluorescéine (b, c), l'hémangiome s'imprègne précocement et intensément au cours de la séquence. L'OCT (d) retrouve un OMC.

a | b | c
d



dans le tableau 14-1 [4]. Le diagnostic génétique de maladie de VHL permet à l'heure actuelle d'identifier 100 % des mutations causales [5].

■ ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie de VHL est une maladie rare (1 pour 36 000 naissances) [6] qui affecte un peu moins de 1000 familles en France.

■ HISTOIRE NATURELLE

Les HCR sont retrouvés chez 50 % des patients atteints de la maladie de VHL. Ils correspondent ainsi à une des manifestations cliniques les plus fréquentes. Ils sont multiples et bilatéraux dans plus de la moitié des cas [7]. Le risque cumulé de perte visuelle par HCR a été estimé à 35 % chez les patients porteurs de mutation VHL et à 55 % chez les patients présentant un HCR à l'âge de 50 ans [8]. La baisse de l'acuité visuelle est liée à l'exsudation secondaire des volumineux HCR (que ce soit un DSR maculaire, des exsudats maculaires ou un OMC).

■ ASPECT CLINIQUE ET EXPLORATIONS

Les HCR se présentent comme des lésions le plus souvent rouge-rosé du fond d'œil, bien limitées. On les retrouve le plus souvent en périphérie rétinienne. Les vaisseaux nourriciers et de drainage sont dilatés dans les lésions de grande taille. Le diagnostic peut habituellement être fait à l'examen du fond d'œil. L'angiographie à la fluorescéine permet de mieux visualiser la lésion. Le remplissage est rapide, dès les temps précoces. La fluorescence augmente ensuite au sein de la tumeur et devient très intense aux temps tardifs. Une diffusion du colorant au niveau de l'HCR et des vaisseaux nourriciers et de drainage peut être observée. Les lésions de taille moyenne et de grande taille sont habituellement associées à une exsudation intrarétinienne qui peut s'étendre jusque dans la macula. Le bilan doit alors être complété par un examen en OCT (fig. 14-10).

■ TRAITEMENT

Les HCR de petite taille (< 1 diamètre papillaire), sans retentissement maculaire, sont habituellement assez facilement traitables par photocoagulation au laser [9]. Les HCR de taille moyenne et de grande taille qui s'accompagnent d'une exsudation maculaire, avec au maximum un décollement de rétine localisé, peuvent également être détruits par le laser. Il est

nécessaire dans ces cas de réaliser plusieurs séances au cours des 48 premières heures et de surveiller de très près l'évolution de l'exsudation, en particulier au décours de la première séance. Cette surveillance s'effectue grâce à des angiographies à la fluorescéine qui permettent de contrôler l'occlusion de l'hémangiome et guident les retraitements. Il peut être utile dans un second temps de réaliser une séance de cryoapplication transsclérale afin de geler la partie profonde de la lésion (fig. 14-11). Les formes plus sévères peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale [10]. Les hémangiomes capillaires de la papille associés à un OM et une baisse de l'acuité visuelle peuvent être traités par injection intravitréenne (IVT) d'anti-VEGF éventuellement combinée à une photothérapie dynamique (*photodynamic therapy* ou PDT) à la Visudyne®. Les anti-VEGF entraînent en effet une diminution de l'exsudation rétinienne associée aux hémangiomes [11]. Ils sont en revanche sans effet sur la taille de ceux-ci. La PDT entraîne quant à elle une occlusion plus ou moins complète des hémangiomes. Du fait du risque de lésions du nerf optique, elle est à réserver aux formes évoluées, associées à une baisse significative de l'acuité visuelle [12]. La surveillance de l'OM doit bien sûr être réalisée par des OCT répétés avant traitement et au cours du suivi.

Tumeur vasoproliférative rétinienne

■ DÉFINITION

Les tumeurs vasoprolifératives rétiniennes (TVPR) sont des tumeurs bénignes rares qui se caractérisent par l'association d'une masse solide fibreuse à des télangiectasies de la vascularisation rétinienne périphérique et une exsudation intrarétinienne. Elles ont été décrites pour la première fois par Schields et al. en 1983. Ils ont rapporté une série de 12 cas qu'ils ont appelés « *presumed acquired nonfamilial retinal hemangioma* » [13]. Plusieurs autres appellations ont été proposées, en particulier, le terme de « masse télangiectasique périphérique ». En 1995, ces lésions ont été renommées « *vasoproliferative tumor of the fundus* » que l'on peut traduire par tumeur rétinienne vasoproliférative. C'est le terme qui est actuellement utilisé pour les décrire [14].

Tableau 14-1 – Localisations, fréquences et bilan diagnostique initial de la maladie de von Hippel-Lindau.

Localisation	Tumeur	Bilan diagnostique initial
Rétine	Hémangiome capillaire rétinien et papillaire (50–60 %)	Fond d'œil ± angiographie à la fluorescéine
Moelle épinière et cervelet	Hémangioblastome (60–80 %)	IRM cérébrale et médullaire
Rein	Cancer du rein à cellules claires (30–60 %) Kystes	Échographie et/ou TDM abdominale
Surrénales	Phéochromocytome (11–24 %)	Échographie et/ou TDM abdominale Dosage des neurotransmetteurs sanguins et urinaires
Pancréas (60–80 %)	Tumeur endocrine Kystes	Échographie et/ou TDM abdominale
Oreille interne	Tumeur du sac endolymphatique	
Épididyme	Cystadénome (20–54 %)	
Ligament large	Cystadénome (2–11 %)	

IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie.

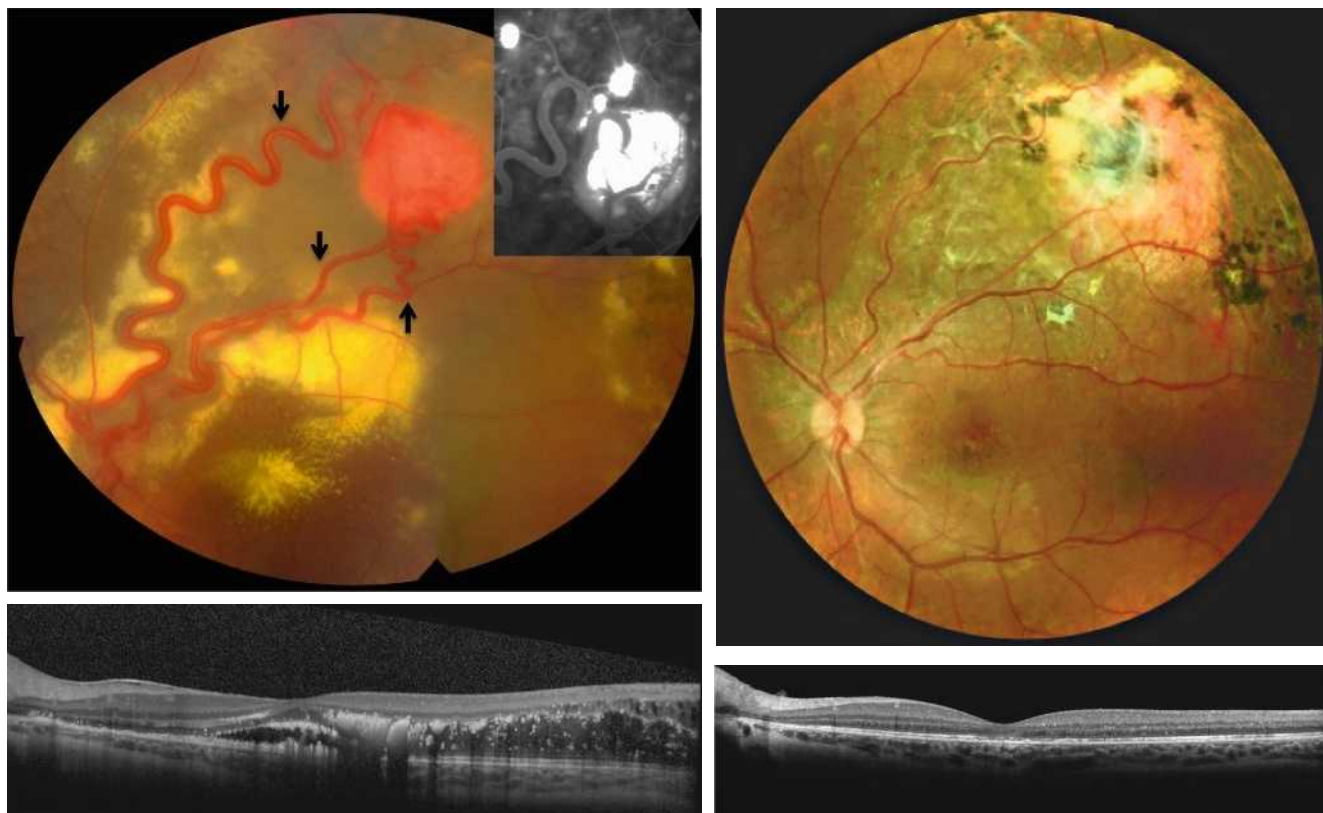


Fig. 14-11 Hémangiome capillaire rétinien chez une jeune patiente de 17 ans. L'AV est de 1/10.

Cliché en couleurs avant traitement (a) : l'HCR siège en périphérie temporale supérieure. L'artère et les deux veines de drainage sont dilatées (flèches). On retrouve également un DSR périlesionnel ainsi que l'accumulation d'exsudats secs le long des vaisseaux dilatés et au pôle postérieur. En angiographie à la fluorescéine (insert dans a), l'hémangiome ainsi que deux petites lésions accessoires s'imprègnent rapidement et intensément. L'OCT (b) montre l'extension maculaire du DSR, un OM et des hyper-réflexivités intrarétiniennes correspondant aux exsudats. Cliché en couleurs 18 mois après traitement par photocoagulation laser et une séance de cryoapplication (c). L'hémangiome est fibrosé. Le calibre des vaisseaux est redevenu normal. L'OCT (d) montre la résorption du DSR, de l'OM et des exsudats. La macula est atrophique.

a | c
b | d

■ PHYSIOPATHOLOGIE

Les TVPR sont composées d'une masse fibreuse, composée de cellules gliales et de vaisseaux ectasiques, dilatés, à la paroi hyalinisée à leur surface [15]. La rupture de la barrière hémato-rétinienne résulte en une exsudation intrarétinienne massive.

■ CLASSIFICATION

On distingue les formes idiopathiques (74 % des cas), en l'absence d'autre anomalie associée du fond d'œil, et les formes secondaires (26 %) qui surviennent sur un terrain de pathologie préexistante (une rétinite pigmentaire ou une uvéite le plus souvent) [16].

■ ASPECT CLINIQUE ET EXPLORATIONS

À l'examen du fond d'œil, les TVPR se présentent comme des masses rouge blanchâtre, dont les vaisseaux nourriciers et de drainage ne sont pas ou peu dilatés. Ces masses s'accompagnent d'une exsudation intrarétinienne plus ou moins étendue (DSR, exsudats secs lipidiques, œdème maculaire cystoïde). Les TVPR surviennent le plus souvent au niveau de la périphérie temporale et temporale inférieure. Elles s'accompagnent d'une exsudation intrarétinienne à type de DSR et d'accumulation d'exsudats secs lipidiques autour de la tumeur, qui peuvent s'étendre jusqu'au pôle postérieur avec un décollement maculaire, un placard d'exsudats maculaires ou un OMC responsable d'une baisse de l'acuité visuelle. L'angiographie à la fluorescéine permet de visualiser les anomalies vasculaires sur les temps précoces en révélant un réseau de capillaires anormalement dilatés associés à des

dilatations télangiectasiques (fig. 14-12). Les anomalies sont noyées dans la diffusion du colorant aux temps plus tardifs. L'angiographie au vert d'indocyanine peut permettre de s'amender de cette diffusion et de mieux visualiser les anomalies rétinienne. Elle permet d'autre part d'éliminer une lésion choroidienne. L'échographie permet d'éliminer une masse tumorale maligne, en particulier en cas de remaniement pigmenté important au niveau de la lésion.

■ TRAITEMENT

Le traitement n'est pas encore bien codifié. Plusieurs techniques ont été évaluées, en particulier, la cryoapplication [17], la photocoagulation laser [18] et la radiothérapie [19]. Par ailleurs, on retrouve dans la littérature quelques cas de résection tumorale [20], de photothérapie dynamique [21] et d'IVT d'anti-VEGF [22]. L'objectif du traitement devrait être de détruire les anomalies vasculaires responsables de l'exsudation intrarétinienne. Cela peut être obtenu avec efficacité et une bonne tolérance par la photocoagulation laser. Dans une série de cas, il a en effet été possible d'obtenir une régression de l'OM dans 90 % des cas [18]. Quand cela est possible, il est préférable de réaliser le laser à la lampe à fente, les anomalies à traiter étant localisées à la surface de la rétine. Plusieurs séances rapprochées sont souvent nécessaires. Les TVPR peuvent se compliquer d'hémorragie du vitré, de membranes épitréiniennes (MER) ou de décollement de rétine exsudatif étendu, nécessitant un traitement chirurgical. La photocoagulation peut alors être réalisée à l'endolaser en per-opératoire. Une seule séance est suffisante car le traitement des anomalies vasculaires peut être plus intense (pas de douleur) et

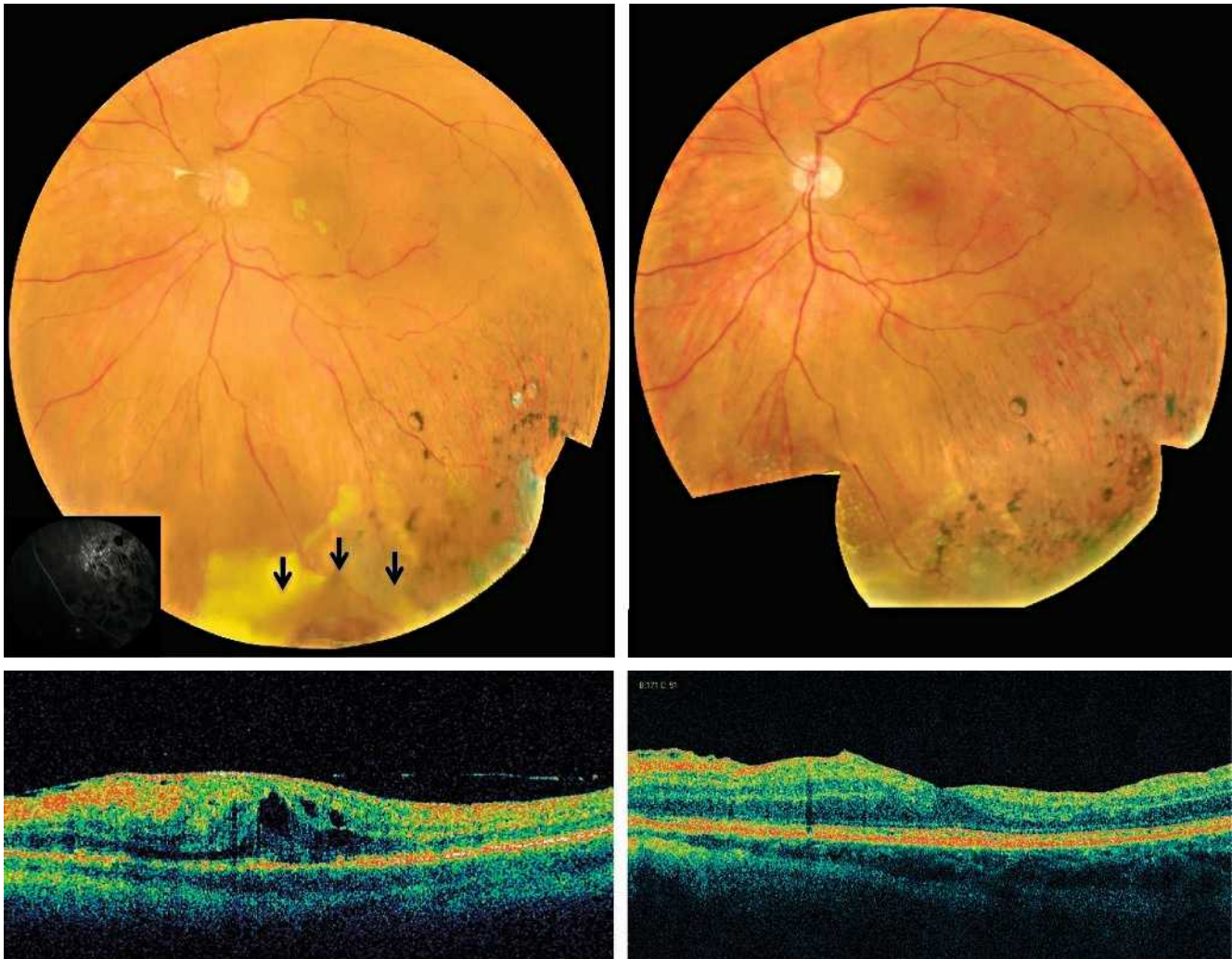


Fig. 14-12 Tumeur vasoproliférative idiopathique chez une patiente de 45 ans. L'AV est de 4/10.

Cliché en couleurs avant traitement (a) : les anomalies vasculaires sont localisées en extrême périphérie inférieure (flèches). On retrouve à ce niveau une hémorragie rétinienne, des exsudats périlésionnels et des remaniements pigmentés. Il existe également une membrane épimaculaire. Les télangiectasies sont révélées par l'angiographie à la fluorescéine (insert). L'OCT (b) retrouve la membrane et permet de mettre en évidence un OM. Cliché en couleurs, 1 an après traitement par photocoagulation laser des anomalies vasculaires, réalisé en même temps que la chirurgie de la membrane (c) : les exsudats se sont résorbés. Il persiste une fibrose séquellaire et des remaniements de l'épithélium pigmentaire. Les anomalies vasculaires ont été détruites au laser. L'AV est de 10/10. L'OCT (d) montre la disparition de l'OM et l'absence de reliquat membranaire.

a | c
b | d

plus complet (meilleure visualisation et meilleur accès aux anomalies vasculaires par indentation) (fig. 14-12) [18]. La cryothérapie présente un risque de surdosage car pour atteindre les anomalies vasculaires à la surface de la rétine, il est nécessaire de geler la masse fibreuse et un éventuel décollement de rétine exsudatif.

La masse fibreuse persiste habituellement une fois que l'exsudation rétinienne s'est résorbée. Il peut également persister un OM malgré une destruction complète des anomalies vasculaires. Bien qu'il y ait peu de données dans la littérature, il est probable que les injections intravitréennes de corticoïdes ou d'anti-VEGF puissent être efficaces dans ces cas.

Maladie de Coats de l'adulte

■ DÉFINITION

La maladie de Coats se caractérise par l'association d'anomalies vasculaires rétinienne, à type de télangiectasies et d'anévrismes,

à une exsudation intra- et sous-rétinienne [23]. Depuis sa description initiale en 1908 (fondée sur l'examen du fond d'œil et l'anatomopathologie), la description clinique de la maladie de Coats a été affinée. Dans sa forme typique, on pourrait la décrire comme l'association d'anomalies du réseau capillaire rétinien, d'un secteur plus ou moins étendu du fond d'œil, à une exsudation intra- et sous-rétinienne, chez un patient de sexe masculin, jeune et sans antécédents. Le spectre clinique est vaste, allant de la forme pédiatrique qui peut être très sévère, avec décollement de rétine exsudatif total et leucocorie dont le pronostic est sombre, à une forme très modérée, diagnostiquée chez l'adulte, se limitant à la présence de quelques anomalies capillaires maculaires et parfois périphériques, et correspondant aux *télangiectasies maculaires* de type 1.

■ PHYSIOPATHOLOGIE

Les études de génétique moléculaire suggèrent que la maladie de Coats ferait partie d'un spectre d'anomalies génétiques regroupées sous le terme d'« hypovasculopathies rétiniennes » comprenant notamment la maladie de Norie, la vitrorétinopathie exu-

dativité familiale et la dystrophie facio-scapulo-humérale [24, 25]. Toutes ces pathologies sont associées à des anomalies de développement de la vascularisation rétinienne, des télangiectasies et une exsudation rétinienne, qui seraient en rapport avec des mutations de gènes codant pour des protéines de la voie de signalisation Wnt au cours de l'angiogenèse rétinienne. Néanmoins, aucune mutation germinale n'a actuellement été identifiée dans la maladie de Coats.

■ ASPECT CLINIQUE ET EXPLORATIONS

La maladie de Coats est le plus souvent unilatérale (80 à 95 % des cas) avec une nette prédominance masculine (trois pour un) [26]. Chez l'adulte, la surface d'anomalies de la vascularisation est habituellement moins étendue que chez l'enfant, ce qui explique probablement le diagnostic plus tardif et l'évolutivité plus lente de la maladie. Le fond d'œil retrouve un placard d'exsudats périphériques adjacents à des anomalies vasculaires telles que des télangiectasies, des dilatations anévrismales et parfois des zones de non-perfusion capillaire. Les formes plus évoluées peuvent être associées à un placard d'exsudats maculaires ou un décollement

séreux rétinien plus ou moins étendu. Un OMC est retrouvé dans 1 % des cas [26]. L'angiographie à la fluorescéine permet de mieux visualiser les anomalies vasculaires. En cas d'OMC, outre les anomalies de la périphérie rétinienne, on retrouve également des anomalies maculaires à type de dilatation du réseau capillaire et des télangiectasies. Ces anomalies correspondraient en fait aux télangiectasies maculaires de type 1 de la classification de Gass et Blodi. L'OCT permet d'évaluer l'extension maculaire de l'exsudation telle qu'un OMC, un DSR s'étendant à la macula ou un placard d'exsudats maculaires (fig. 14-13).

■ CLASSIFICATION (encadré 14-1)

En l'absence de traitement, l'évolution va se faire vers l'augmentation de l'exsudation intrarétinienne et la survenue d'un décollement de rétine exsudatif. Le traitement permet le plus souvent de faire régresser durablement l'exsudation, bien qu'une surveillance à long terme soit nécessaire car des récurrences sont possibles à partir de petites télangiectasies dont la taille a augmenté avec le temps. Les complications hémorragiques sont extrêmement rares dans la maladie de Coats [27].

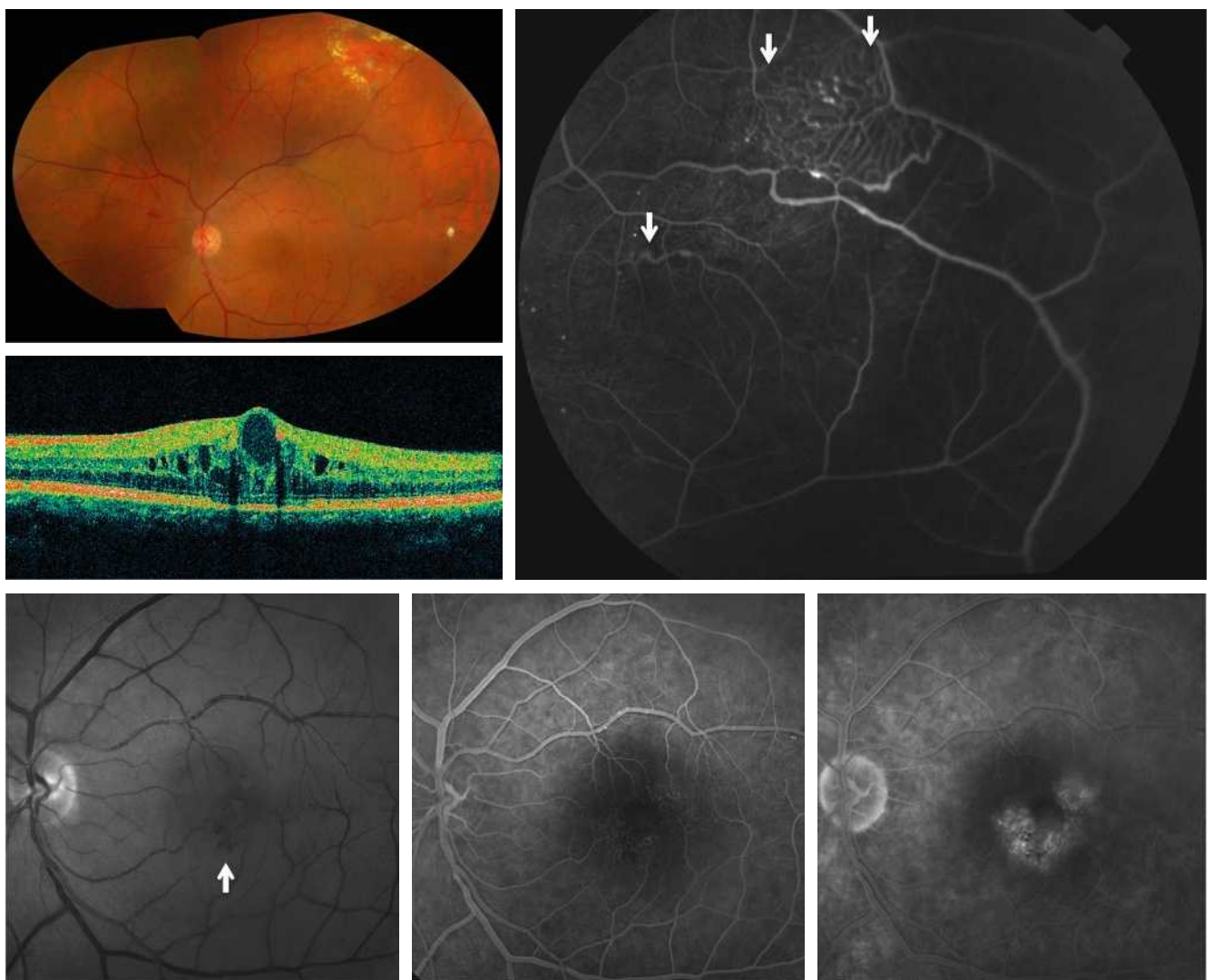


Fig. 14-13 Maladie de Coats chez un patient de 43 ans.

Cliché en couleurs (a) : il existe en périphérie temporale supérieure et temporale des anomalies vasculaires associées à des exsudats. L'angiographie à la fluorescéine de la périphérie (b) permet de bien visualiser l'aspect anormalement dilaté du réseau capillaire et les télangiectasies (flèches). L'OCT (c) permet de mettre en évidence un OMC. Celui-ci est lié à la présence de télangiectasies maculaires, bien visibles sur le cliché anérythre (d : flèche) et sur les temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine (e). Les télangiectasies sont diffuses aux temps tardifs et on retrouve l'OMC (f).

a	b
c	d
e	f

Encadré 14-1

Classification de la maladie de Coats

- Stade 1 = télangiectasies rétinienne.
- Stade 2 = télangiectasies et exsudations intrarétiniennes n'atteignant pas la macula (2A) ou atteignant la macula (2B).
- Stade 3A = décollement de rétine exsudatif subtotal n'atteignant pas la macula (3A1) ou atteignant la macula (3B2).
- Stade 3B = décollement de rétine total.
- Stade 4 = décollement de rétine + augmentation de la pression intra-oculaire.
- Stade 5 = phtisie.

D'après Shields JA et al. [27].

■ TRAITEMENT

L'objectif du traitement dans la maladie de Coats est la destruction des anomalies vasculaires afin de stopper l'exsudation. Les formes modérées, sans décollement de rétine doivent être traitées par photocoagulation laser. La longueur d'onde de 532 nm la plus fréquemment utilisée (diode verte) est parfaitement adaptée à son absorption par l'hémoglobine contenue dans les hématies qui circulent assez lentement dans ces capillaires anormaux. L'objectif est de coaguler minutieusement chacune des anomalies vasculaires visibles. Il n'y a pas d'intérêt particulier à traiter les zones de non-perfusion entourant les anomalies vasculaires [27]. La régression complète des exsudats lipidiques est très lente et peut prendre jusqu'à une année. Les formes associées à un décollement de rétine partiel ou total peuvent être également traitées avec succès par laser. Les ectasies elles-mêmes sont suffisamment volumineuses pour absorber l'énergie du laser et entraîner une coagulation même sur une rétine décollée. En cas d'OMC associé, il faut chercher et traiter les télangiectasies maculaires. Quand celles-ci sont trop proches du centre, les IVT d'anti-VEGF peuvent être une alternative thérapeutique. Celles-ci devront être répétées dans le temps, puisque l'OMC persistera tant que les anomalies vasculaires n'auront pas été détruites. Il semble effectivement y avoir une augmentation du taux de VEGF intravitréen chez les patients présentant une maladie de Coats [28]. Les IVT d'anti-VEGF permettraient de diminuer ce taux et une régression de l'exsudation rétinienne, même en cas de DSR étendu.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Retinal capillary hemangioma : a comparison of sporadic cases and cases associated with von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology* 2001 ; 108 : 1907-11.

- [2] Richards FM, Payne SJ, Zbar B, et al. Molecular analysis of de novo germline mutations in the von Hippel-Lindau disease gene. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 2139-43.
- [3] Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993 ; 260 : 1317-20.
- [4] Richard S, Graff J, Lindau J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2004 ; 363 : 1231-4.
- [5] Stolle C, Glenn G, Zbar B, et al. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 1998 ; 12 : 417-23.
- [6] Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features and genetics of von Hippel-Lindau syndrome. *Lancet* 1991 ; 338 : 258.
- [7] Dollfus H, Massin P, Taupin P, et al. Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease : a clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 ; 43 : 3067-74.
- [8] Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol* 1999 ; 117 : 371-8.
- [9] Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 1799-806.
- [10] Gaudric A, Krivosic V, Duguid G, et al. Vitreoretinal surgery for severe retinal capillary hemangiomas in von hippel-lindau disease. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 142-9.
- [11] Wong WT, Liang KJ, Hammel K, et al. Intravitreal ranibizumab therapy for retinal capillary hemangioblastoma related to von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology* 2008 ; 115 : 1957-64.
- [12] Schmidt-Erfurth UM, Kusserow C, Barbazetto IA, Laqua H. Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 1256-66.
- [13] Shields JA, Decker WL, Sanborn GE, et al. Presumed acquired retinal hemangiomas. *Ophthalmology* 1983 ; 90 : 1292-300.
- [14] Shields CL, Shields JA, Barrett J, De Potter P. Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113 : 615-23.
- [15] Smeets MH, Mooy CM, Baarsma GS, et al. Histopathology of a vasoproliferative tumor of the ocular fundus. *Retina* 1998 ; 18 : 470-2.
- [16] Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, et al. Retinal vasoproliferative tumors : comparative clinical features of primary vs secondary tumors in 334 cases. *JAMA Ophthalmol* 2013 ; 131 : 328-34.
- [17] Heimann H, Bornfeld N, Vij O, et al. Vasoproliferative tumours of the retina. *Br J Ophthalmol* 2000 ; 84 : 1162-9.
- [18] Krivosic V, Massin P, Desjardins L, et al. Management of idiopathic retinal vasoproliferative tumors by slit-lamp laser or endolaser photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 158 : 154-61.
- [19] Cohen VML, Shields CL, Demirci H, Shields JA. Iodine I 125 plaque radiotherapy for vasoproliferative tumors of the retina in 30 eyes. *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126 : 1245-51.
- [20] Irvine F, O'Donnell N, Kemp E, Lee WR. Retinal vasoproliferative tumors : surgical management and histological findings. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 563-9.
- [21] Barbazetto IA, Smith RT. Vasoproliferative tumor of the retina treated with PDT. *Retina* 2003 ; 23 : 565-7.
- [22] Saito W, Kase S, Fujiya A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and intravitreal anti-VEGF therapy with bevacizumab in vasoproliferative retinal tumors. *Retina* 2013 ; 33 : 1959-67.
- [23] Coats G. Forms or retinal disease with massive exudation. *Lond Ophtalm Hosp Rep* 1908 : 440-525.
- [24] Ye X, Wang Y, Cahill H, et al. Norrin, frizzled-4, and Lrp5 signaling in endothelial cells controls a genetic program for retinal vascularization. *Cell* 2009 ; 139 : 285-98.
- [25] Clevers H. Eyeing up new Wnt pathway players. *Cell* 2009 ; 139 : 227-9.
- [26] Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases : the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 131 : 561-71.
- [27] Shields JA, Shields CL, Honavar SG, et al. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 131 : 572-83.
- [28] He YG, Wang H, Zhao B, et al. Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010 ; 248 : 1519-21.

2 – HÉMANGIOMES CHOROÏDIENS

L. DESJARDINS

L'essentiel

- Les hémangiomes choroïdiens, tumeurs vasculaires bénignes, qu'ils soient isolés ou syndromiques, peuvent être pris en charge selon différentes modalités thérapeutiques mais ces traitements s'accompagnent souvent de récurrence ou d'effets secondaires.
- La principale difficulté réside dans le diagnostic ; l'angiographie au vert d'indocyanine est précieuse pour confirmer la présence d'un hémangiome choroïdien.

Les hémangiomes choroïdiens sont des tumeurs vasculaires bénignes. Ils peuvent être isolés, et sont alors localisés, ou associés à une maladie de Sturge-Weber-Krabbe réalisant plus souvent un hémangiome diffus.

Aspects cliniques

La clinique des hémangiomes choroïdiens est bien décrite dans le rapport de la Société française d'ophtalmologie 2002 du Pr Zografos [1] ; c'est pourquoi nous décrivons brièvement les aspects cliniques afin de nous concentrer sur les problèmes thérapeutiques et les controverses actuelles concernant la prise en charge thérapeutique.

■ HÉMANGIOMES CIRCONSCRITS

Les *hémangiomes circonscrits* de la choroïde sont des tumeurs rares touchant plus souvent les hommes (avec un ratio d'environ 1 sur 2). Ils surviennent en général entre 40 et 60 ans. Ils peuvent être asymptomatiques, découverts lors d'un examen systématique du fond d'œil. Ils se localisent préférentiellement au niveau du pôle postérieur et souvent dans la région maculaire ou paramaculaire. Leur taille est variable mais en général modérée avec un diamètre de l'ordre de 10 mm et une épaisseur d'environ 2 à 4 mm. Lorsque les hémangiomes augmentent de volume, ils sont souvent responsables d'une exsudation avec *décollement séreux rétinien* (DSR). C'est alors qu'apparaissent des symptômes tels que baisse d'acuité visuelle, métamorphopsies et scotome central. Un œdème maculaire cystoïde (OMC) peut accompagner certains hémangiomes et sera bien mis en évidence en OCT. L'existence d'un DSR chronique peut être à l'origine d'altérations de l'épithélium pigmentaire en surface de l'hémangiome avec parfois des *migrations pigmentaires* qui peuvent altérer la vision centrale. On peut aussi observer dans certains cas une fibrose sous-rétinienne qui peut s'étendre à la région maculaire.

■ HÉMANGIOMES DIFFUS

Les hémangiomes diffus se rencontrent en général chez des patients présentant un *syndrome de Sturge-Weber-Krabbe*. Il s'agit d'une *phacomatose* associant un *nævus flammeux* de l'hémiface avec l'apparition fréquente d'un hémangiome choroïdien diffus et d'un glaucome du côté atteint. Une atteinte méningée

homolatérale est possible. L'hémangiome choroïdien diffus peut être responsable d'un décollement de la rétine. Il est parfois au début assez difficile à diagnostiquer à l'examen du fond d'œil et l'échographie ou l'échographie Doppler est une aide précieuse. Une surveillance systématique des enfants présentant un syndrome de Sturge-Weber-Krabbe est indispensable et la prise en charge thérapeutique est souvent complexe.

Diagnostic positif et différentiel

Le diagnostic repose avant tout sur l'examen du fond d'œil si possible en ophtalmoscopie binoculaire qui va montrer une masse orangée caractéristique. Les examens complémentaires les plus importants pour confirmer le diagnostic d'hémangiome choroïdien sont l'échographie et l'angiographie au vert d'indocyanine (*indocyanine green* [ICG]). L'OCT est utile pour évaluer le DSR et l'état de la région maculaire. En *échographie B*, l'hémangiome est hyperéchogène avec une forme régulière en dôme. Ce caractère hyperéchogène peut être difficile à évaluer pour les lésions de moins de 3 mm d'épaisseur mais devient évident pour les lésions plus volumineuses et permet alors de différencier l'hémangiome d'un *mélanome achrome*. L'*échographie en mode Doppler* montre bien la riche vascularisation de ces hémangiomes. L'angiographie ICG montre une hyperfluorescence précoce, diffuse et homogène dès le stade veineux et un phénomène de *wash-out* avec hypofluorescence sur les séquences tardives. Cette hyperfluorescence précoce permet de différencier les hémangiomes des *métastases choroïdiennes* (fig. 14-14). Il est important de noter que l'IRM ne permet pas de différencier une métastase d'un mélanome achrome ou d'un hémangiome, car toutes ces lésions prennent le contraste après injection de gadolinium (contrairement à l'hématome sous-rétinien).

Traitement

Le traitement n'est nécessaire que pour les hémangiomes actifs qui augmentent de volume, deviennent symptomatiques ou sont responsables d'un DSR.



Fig. 14-14 Hémangiome choroïdien localisé.

a. Cliché en couleurs qui visualise l'hémangiome juxtapapillaire. b. Imprégnation précoce lors de l'ICG. c. Aspect du wash-out lors de l'ICG.

a | b | c

■ OBSERVATION

L'observation n'est indiquée que pour les hémangiomes choroïdiens stables, sans DSR évolutif, n'entraînant pas d'œdème maculaire ou de baisse d'acuité visuelle. Un contrôle annuel du fond d'œil et de l'échographie est souhaitable et les patients doivent être avertis de la nécessité de consulter en cas d'apparition de symptômes visuels. Une prise en charge rapide est effectivement nécessaire en cas de baisse visuelle si on veut espérer préserver la vision.

■ PHOTOCOAGULATION AU LASER ARGON

La photocoagulation de la surface de la tumeur est une méthode ancienne permettant de réduire le DSR. Néanmoins elle n'agit pas sur la tumeur et la récurrence du décollement est fréquente. Les récurrences du décollement ou les décollements prolongés conduisent à des migrations pigmentaires, un OMC et une fibrose sous-rétinienne avec destruction de la vision centrale [2]. C'est pourquoi la photocoagulation a été remplacée par la photothérapie dynamique qui agit plus en profondeur et donnerait de meilleurs résultats. Néanmoins, la seule façon d'éradiquer complètement la tumeur est d'utiliser un traitement de radiothérapie par protonthérapie ou par brachythérapie.

■ PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE

La photothérapie dynamique (*photodynamic therapy* [PDT]) qui a d'abord été utilisée dans le traitement des néovaisseaux de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est utilisée depuis plusieurs années dans le traitement des hémangiomes choroïdiens. Deux techniques ont été décrites (tableau 14-2) [3].

Les résultats publiés dans la littérature attestent de l'efficacité de la photothérapie dynamique dans le traitement des hémangiomes circonscrits. Toutefois l'efficacité est variable avec un suivi souvent limité et des protocoles très variables, de nombreux patients ayant reçu plusieurs séances (tableau 14-3). Étant donné le petit nombre de patients dans ces études, aucune d'entre elles n'a analysé l'influence de la taille de l'hémangiome sur le résultat de la PDT. Dans notre expérience, il semble cependant que les hémangiomes volumineux d'épaisseur supérieure à 4 mm récidivent fréquemment après PDT (fig. 14-15 à 14-17).

Les récurrences du DSR et les traitements itératifs conduisent souvent à une fibrose maculaire avec baisse définitive de l'acuité visuelle. C'est pourquoi les hémangiomes récidivants ou d'emblée volumineux sont plutôt traités par irradiation plutôt que PDT.

■ TRAITEMENT PAR IRRADIATION

L'efficacité à long terme de différentes techniques d'irradiation a été démontrée en termes de résorption du DSR et de réduction du

Tableau 14-2 – Photothérapie dynamique des hémangiomes choroïdiens circonscrits, d'après Pilotto et al. [3].

	Dose de vertéporfine	Temps d'injection	Caractéristiques du laser
Standard	6 mg/m ²	10 min	15 min après injection 50 j/cm ² 83 s
Bolus	6 mg/m ²	1 min	5 min après injection 100 j/cm ² 166 s

Tableau 14-3 – Résultats des principales études évaluant l'effet de la photothérapie dynamique dans les hémangiomes choroïdiens.

Étude	Nombre de patients	Effet anatomique	Effet fonctionnel	Modalités
Blasi [4]	25	100 % diminution épaisseur	76 % amélioration AV	10 min 100 J/m ²
Pilotto [3]	20	Altération EP si bolus		Standard versus bolus
Elizalde [5]	13			46 % traitements multiples
Zhang [6]	25		44 % amélioration AV	

AV : acuité visuelle ; EP : épithélium pigmentaire.

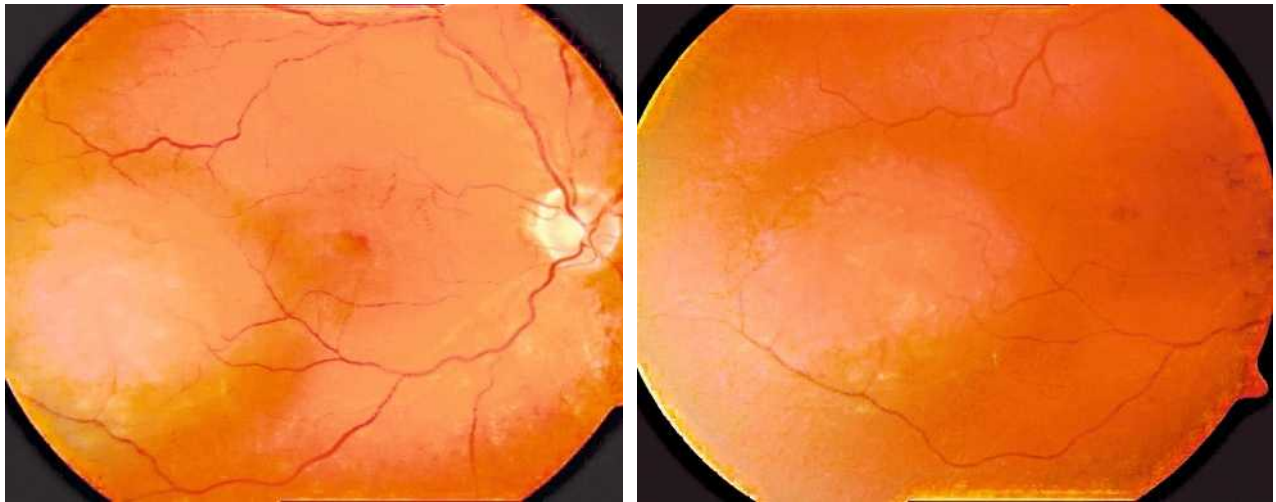


Fig. 14-15 Hémangiome choroïdien de l'œil droit. Aspect du fond d'œil avant (a) et après (b) photothérapie dynamique.

a | b

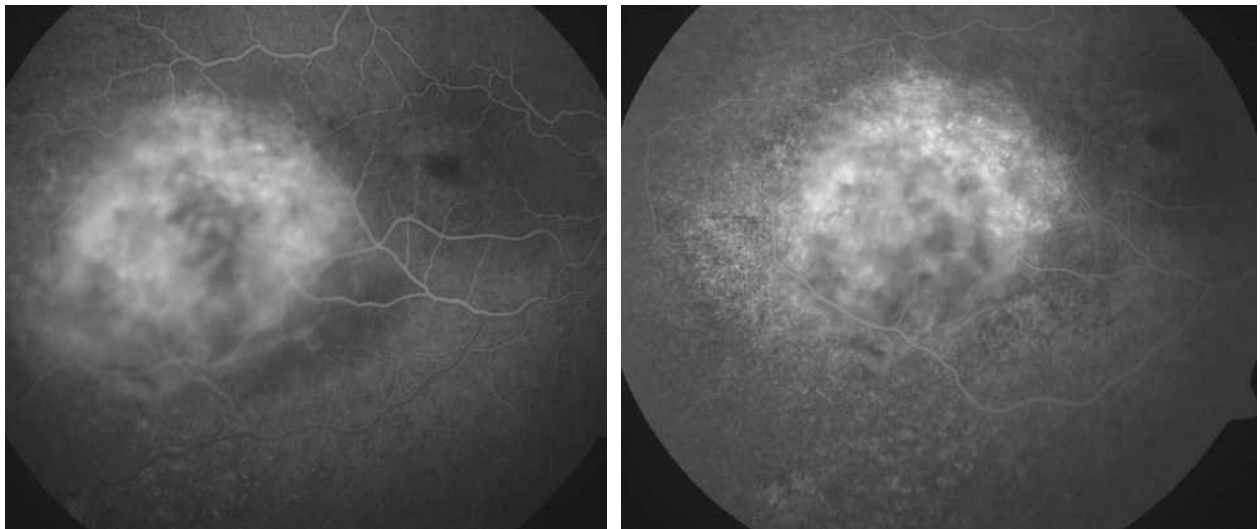


Fig. 14-16 Même patient qu'à la fig. 14-15. Angiographie fluorescéinique avant (a) et après (b) photothérapie dynamique.

a | b

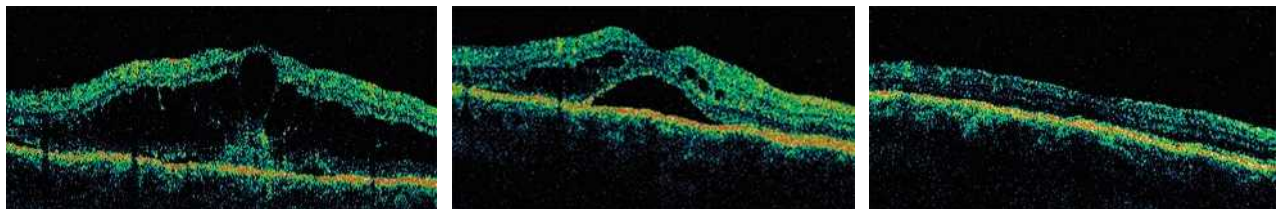


Fig. 14-17 Même patient qu'à la fig. 14-15. Œdème maculaire associé à un hémangiome. OCT avant (a) et après (b, c) photothérapie dynamique. En c, le recul est de 9 mois.

a | b | c

volume tumoral [7]. Les techniques utilisables incluent l'irradiation externe conventionnelle fractionnée, la curiethérapie et le traitement par faisceau de protons accélérés.

PROTONTHÉRAPIE

La protonthérapie permet de délivrer une dose homogène à la tumeur tout en respectant les tissus sains avoisinants. Les clips de repérage, s'ils sont utilisés, sont employés comme pour

l'irradiation d'un mélanome, ce qui nécessite donc une procédure chirurgicale avant la protonthérapie (fig. 14-18 et 14-19). Les résultats des principales études sont rapportés dans le tableau 14-4. Le facteur statistiquement significatif pour la récupération visuelle semble le délai de prise en charge. Les trois quarts des patients traités dans les 6 mois suivant l'apparition de l'œdème maculaire ont une vision améliorée contre seulement 29 % si le patient est traité après 6 mois. La constatation d'une possible toxicité maculaire avec 20 grays seulement nous



Fig. 14-18 Aspect du fond d'œil avant (a) et après (b) protonthérapie.

a | b

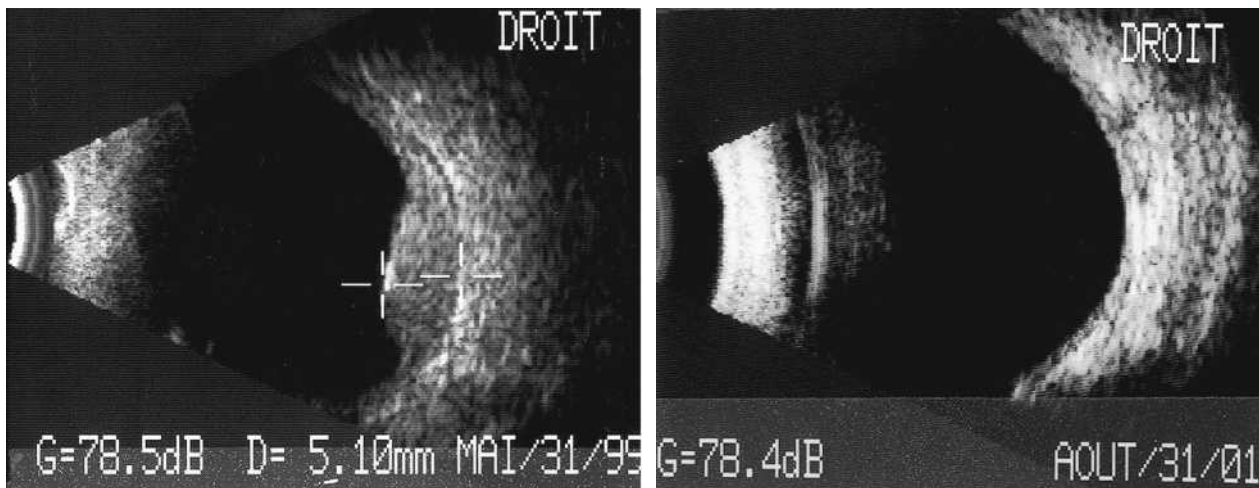


Fig. 14-19 Même patient qu'à la fig. 14-18. Échographie avant (a) et après (b) protonthérapie.

a | b

Tableau 14-4 – Études évaluant l'effet de l'irradiation par protonthérapie dans les hémangiomes choroïdiens.

Étude	Nombre de patients	Effets anatomiques	Effets fonctionnels	Modalités
Levy-Gabriel [8]	71	91,5 % réponse totale 8,5 % réponse partielle Disparition DSR 100 % 8 % RR	57 % amélioration AV	20 Gy 4 séquences avec repérage
Chan [9]	19	18/19 patients diminution épaisseur Disparition DSR 100 %	78 % amélioration AV	15–30 Gy sans repérage
Zeisberg [10]	50 (5 ans recul)	100 % diminution volume tumeur Disparition DSR 100 %	RR présente chez 23/50 patients dont 3 avec conséquences sévères	20 Gy 4 séquences sans repérage

AV : acuité visuelle. DSR : décollement sous-rétinien ; Gy : Gray ; RR : rétinopathie radique.

fait évaluer un plus grand fractionnement (20 grays en huit fractions, protocole en cours d'étude).

TRAITEMENT PAR CURIETHÉRAPIE

Le traitement par curiethérapie est efficace et peut être proposé si on ne dispose pas de la protonthérapie [11].

IRRADIATION EXTERNE CONVENTIONNELLE

L'irradiation externe conventionnelle est préférée dans le traitement des hémangiomes diffus, de façon plus fractionnée car le volume à irradier représente l'ensemble de la choroïde. Nous avons récemment revu une série de 26 yeux chez 25 enfants qui avaient des hémangiomes diffus avec décollement parfois total de

la rétine. La rétine a été recollée dans 24 yeux avec diminution de l'épaisseur de l'hémangiome dans tous les cas et amélioration du glaucome pour neuf enfants sur douze (fig. 14-20 et 14-21), l'étude est en cours de publication.

■ INJECTIONS D'ANTI-VEGF

Les injections d'anti-VEGF ont été proposées et réalisées par certains auteurs, seules ou en association d'une PDT. Pour Mandal et al., l'utilisation d'anti-VEGF a permis sur trois patients d'obtenir une résorption du DSR pendant 1 an [12]. Néanmoins, il est difficile d'établir le rôle exact des anti-VEGF dans le traitement des œdèmes maculaires liés aux hémangiomes, car la plupart des auteurs les ont utilisés en complément d'une PDT. Pour Kwon et al., la moitié des patients présenterait à long terme une récurrence de l'exsudation [13].

■ BÊTABLOQUANTS

Un seul article dans la littérature fait état de l'utilisation de bêta-bloquants par voie orale pour traiter des hémangiomes choroïdiens chez cinq patients avec des résultats décevants [14].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Zografos G. Tumeurs intraoculaires. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. Paris : Masson ; 2002.
- [2] Furuta M, Sekiryu T, Kasai A, Oguchi Y. Morphologic changes of the fovea and visual acuity associated with retinal detachment secondary to circumscribed choroidal hemangioma. Saudi J Ophthalmol 2013 ; 27 : 209-13.
- [3] Pilotto E, Urban F, Parrozzani R, Midena E. Standard versus bolus photodynamic therapy in circumscribed choroidal hemangioma : functional outcomes. Eur J Ophthalmol 2011 ; 21 : 452-8.
- [4] Blasi MA, Tiberti AC, Scupola A, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma : five-year outcomes. Ophthalmology 2010 ; 117 : 1630-7.
- [5] Elizalde J, Vasquez L, Iyo F, Abengoechea S. Photodynamic therapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma. Can J Ophthalmol 2012 ; 47 : 16-20.
- [6] Zhang Y, Liu W, Fang Y, et al. Photodynamic therapy for symptomatic circumscribed macular choroidal hemangioma in Chinese patients. Am J Ophthalmol 2010 ; 150 : 710-5 e1.
- [7] Zografos L, Gailloud C, Bercher L. Irradiation treatment of choroidal hemangiomas. J Fr Ophthalmol 1989 ; 12 : 797-807.
- [8] Levy-Gabriel C, Rouic LL, Plancher C, et al. Long-term results of low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas. Retina 2009 ; 29 : 170-5.
- [9] Chan RV, Yonekawa Y, Lane AM, et al. Proton beam irradiation using a light-field technique for the treatment of choroidal hemangiomas. Ophthalmologica 2010 ; 224 : 209-16.
- [10] Zeisberg A, Seibel I, Cordini D, et al. Long-term (4 years) results of choroidal hemangioma treated with proton beam irradiation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014 ; 252 : 1165-70.

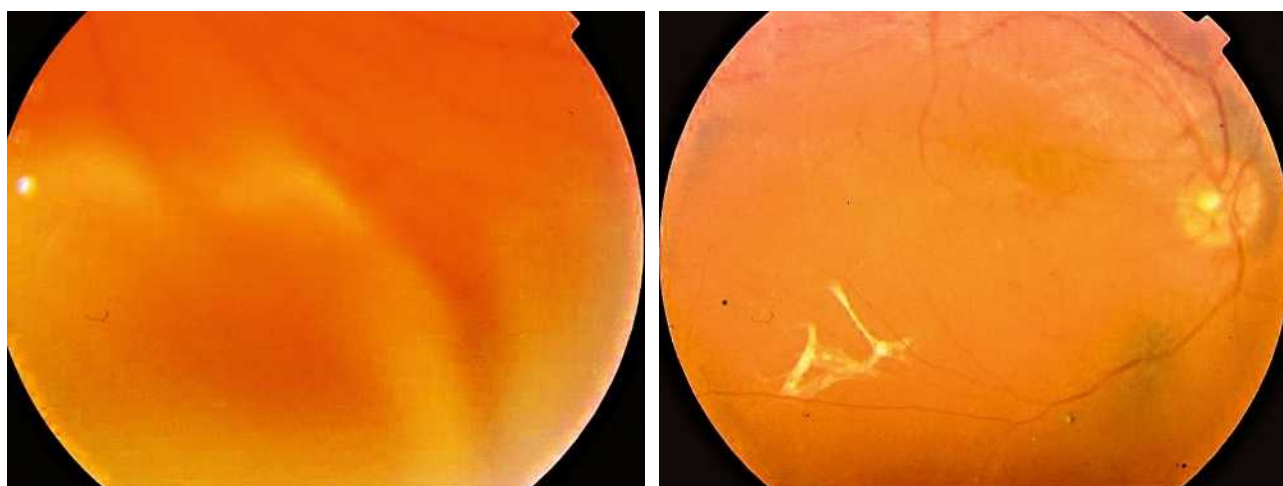


Fig. 14-20 Hémangiome diffus avec décollement de rétine avant (a) et après (b) radiothérapie.

a | b

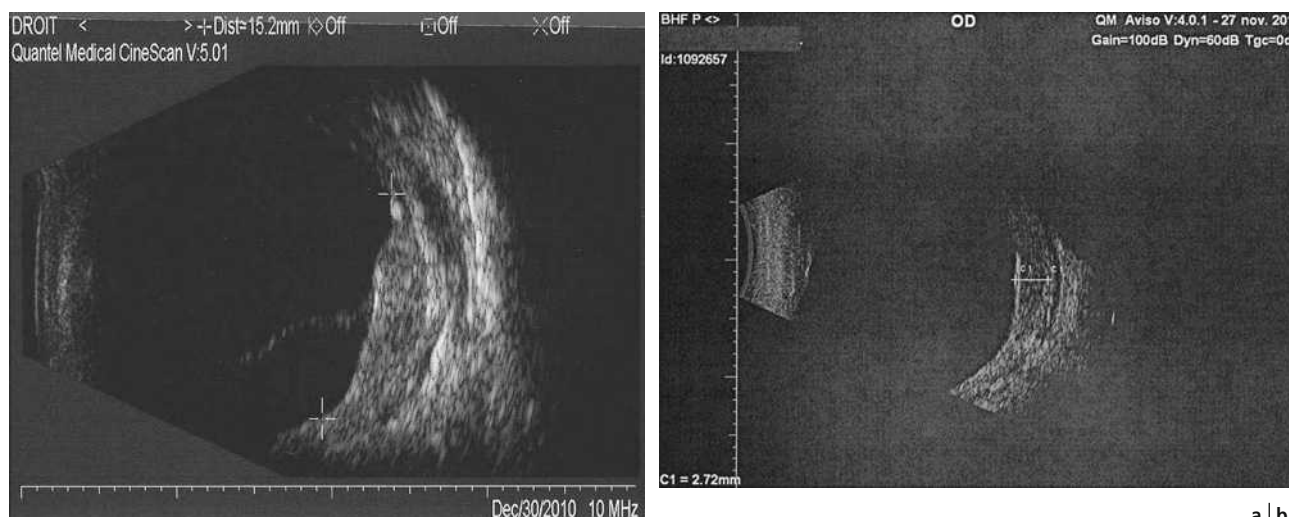


Fig. 14-21 Même patient qu'à la fig. 14-20. Échographies. Hémangiome diffus avant (a) et après (b) radiothérapie.

a | b



[11] Aizman A, Finger PT, Shabto U, et al. Palladium 103 (103Pd) plaque radiation therapy for circumscribed choroidal hemangioma with retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 2004 ; 122 : 1652-6.

[12] Mandal S, Naithani P, Venkatesh P, Garg S. Intravitreal bevacizumab (avastin) for circumscribed choroidal hemangioma. *Indian J Ophthalmol* 2011 ; 59 : 248-51.

[13] Kwon HJ, Kim M, Lee CS, Lee SC. Treatment of serous macular detachment associated with circumscribed choroidal hemangioma. *Am J Ophthalmol* 2012 ; 154 : 137-45e1.

[14] Tanabe H, Sahashi K, Kitano T, et al. Effects of oral propranolol on circumscribed choroidal hemangioma : a pilot study. *JAMA Ophthalmol* 2013 ; 131 : 1617-22.

3 – ŒDÈME MACULAIRE ET TUMEURS MALIGNES : MÉLANOMES UVÉAUX ET MÉTASTASES CHOROÏDIENNES

S. TICK

L'essentiel

- ▶ Le **mélanome choroïdien** (MC) est asymptomatique dans 20 à 30 % des cas et se manifeste le plus souvent par une lésion pigmentée, en relief, associée à du pigment orange à sa surface et un décollement de rétine périlésionnel.
- ▶ L'échographie retrouve une lésion classiquement hyperéchogène en son sommet avec atténuation progressive du signal et une excavation choroïdienne.
- ▶ L'œdème maculaire lors d'un MC peut être lié à la localisation rétrofovéolaire du mélanome, à un décollement de rétine chronique, à une réaction inflammatoire secondaire à la nécrose tumorale ou à une augmentation du VEGF.
- ▶ L'OM peut également survenir dans le cadre d'une maculopathie radique ou toxique ou du fait de causes intercurrentes (chirurgie de cataracte, traction vitréomaculaire associée).
- ▶ Les **métastases choroïdiennes** sont d'aspect classiquement rond et achrome et de localisation rétro-équatoriale.
- ▶ L'échographie retrouve une lésion ou plusieurs lésions classiquement iso-échogène(s) sans excavation choroïdienne.
- ▶ L'œdème rétinien est le plus souvent directement lié à la localisation maculaire de la lésion métastatique mais est bien moins fréquent que le décollement séreux très fréquemment retrouvé en OCT.
- ▶ L'œdème maculaire peut être associé à des complications générales, cérébrales ou aux effets secondaires de la chimiothérapie.

Œdème maculaire et mélanome choroïdien

■ MÉLANOME CHOROÏDIEN

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le mélanome choroïdien est la tumeur intra-oculaire la plus fréquente ; elle représente 90 % des tumeurs oculaires après l'âge de 15 ans en Europe. Son incidence annuelle, stable dans la littérature depuis 50 ans, est de cinq à neuf cas par million de personnes suivant les régions et les populations étudiées. Les principaux facteurs de risque de survenue des mélanomes de l'uvée sont l'âge (pic de fréquence entre 55 et 65 ans), le sexe masculin, l'origine caucasienne et la présence d'une mélanocytose congénitale.

DIAGNOSTIC DU MÉLANOME CHOROÏDIEN

Si les circonstances de découvertes sont variées, il s'avère que 20 à 30 % des cas sont retrouvés lors de la découverte systématique. Il

s'ensuit des symptômes variés et peu spécifiques tels que la baisse d'acuité visuelle, l'amputation du champ visuel, les myodésopsies. Parfois la douleur oculaire due à l'atteinte ciliaire directe tumorale ou par atteinte secondaire inflammatoire, peut être un signe d'appel. Le diagnostic des mélanomes choroïdiens est clinique par la visualisation d'une lésion le plus fréquemment pigmentée, en relief, typiquement en bouton de chemise ou nodulaire, accompagnée de pigment orange en surface, de décollement de rétine périlésionnel ou inférieur à distance. L'échographie oculaire, examen complémentaire indispensable, permet de mettre en évidence une lésion classiquement hyperéchogène en son sommet avec une atténuation du signal progressive dans la tumeur : l'excavation choroïdienne. Elle permet surtout de mesurer l'épaisseur tumorale et la longueur axiale indispensables au traitement conservateur par faisceaux de protons. Le reste du bilan local initial comprend une angiographie à la fluorescéine (hyperfluorescence progressive, *pin points*), une angiographie au vert d'indocyanine (analyse de la vascularisation choroïdienne intratumorale) et un OCT (décollement séreux infraclinique, logettes kystiques ou aspect schisque de la rétine en regard de la tumeur).

■ CAUSES ET PRISE EN CHARGE DES ŒDÈMES MACULAIRES AU COURS DES MÉLANOMES CHOROÏDIENS

AU MOMENT DU DIAGNOSTIC INITIAL

L'œdème maculaire, conséquence du mélanome choroïdien, peut être dû à plusieurs mécanismes : la dégénérescence rétinienne en regard d'un mélanome rétrofovéolaire (fig. 14-22), un décollement de rétine chronique responsable d'un œdème maculaire secondaire, une réaction inflammatoire secondaire à un mélanome choroïdien nécrotique d'emblée, ou encore l'augmentation du VEGF intravitréen due à la présence même de la tumeur [1]. En effet, Boyd et al. ont montré que le taux de VEGF était plus élevé dans l'humeur aqueuse des yeux énucléés pour mélanome choroïdien que dans les yeux témoins (cette élévation n'était corrélée ni à la taille tumorale ni à la présence d'un décollement de rétine associé) [2]. L'œdème maculaire cystoïde (OMC) peut donc être présent lors du diagnostic de mélanomes choroïdiens pourtant très à distance de

la macula. Cette association justifie donc l'examen du fond d'œil jusqu'en grande périphérie en cas d'OMC [3]. Dans une étude très récente, un œdème maculaire infraclinique était présent dans 54 % des cas (sur une série de 306 yeux) [4] avec une corrélation significative entre l'œdème maculaire infraclinique au diagnostic et la taille tumorale ou la présence de décollement séreux rétinien initial.

ŒDÈME MACULAIRE SECONDAIRE AU TRAITEMENT CONSERVATEUR

Une grande majorité des mélanomes, dans les pays occidentaux, sont traités de manière conservatrice par radiothérapie (brachythérapie, irradiation par faisceaux de protons). Les vaisseaux rétiens irradiés au cours du traitement subissent des modifications histologiques semblables aux vaisseaux tumoraux irradiés : dilatations fusiformes des vaisseaux de petite taille, microanévrismes [5]. Un réseau vasculaire collatéral peut se former. L'incompétence vasculaire peut se traduire par un œdème maculaire, des exsudats lipidiques, un décollement séreux rétinien. Il a été montré que l'incidence de l'OMC post-

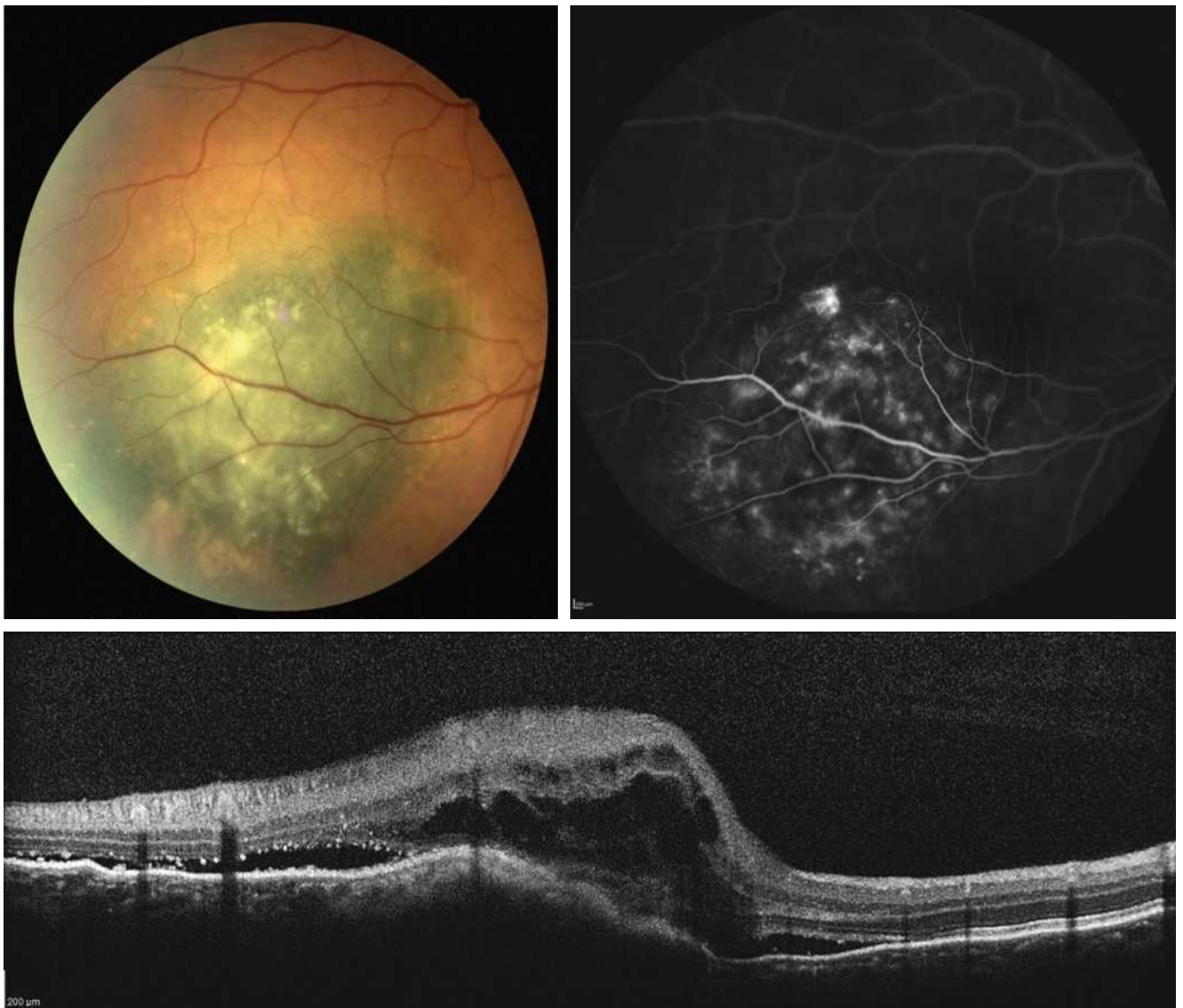


Fig. 14-22 Mélanome en partie rétrofovéolaire.

a. Cliché couleur. b. Angiographie fluoresceïnique. Pin points en angiographie. c. SD-OCT. Œdème maculaire cystoïde associé à un DSR au diagnostic.

a | b
c

thérapeutique (traitement par brachythérapie à l'iode 125) était significativement plus importante en cas de présence d'œdème infraclinique au moment du diagnostic de mélanome [6]. Les facteurs de risque liés à l'apparition d'OMC au cours du suivi post-thérapeutique sont le sexe féminin, l'épaisseur tumorale, la distance entre la tumeur et la fovéa, la présence d'hémorragies à la surface de la tumeur, et une différence de plus de 10 % de l'épaisseur centromaculaire entre les deux yeux au moment du diagnostic de mélanome (fig. 14-23). Face à une maculopathie radique, plusieurs attitudes thérapeutiques peuvent être envisagées : photocoagulation au laser [7], photothérapie dynamique, injections intravitréennes de corticostéroïdes [8] ou d'anti-VEGF (voir chapitre 14.1).

DE LA MACULOPATHIE RADIQUE AU SYNDROME DE LA TUMEUR TOXIQUE

Au décours de l'irradiation des mélanomes choroïdiens volumineux, des décollements de rétine exsudatifs et des phénomènes ischémiques ont été décrits et regroupés sous le nom de syndrome de la tumeur toxique [9]. Au cours de ce syndrome, sont associés un relargage de cytokines pro-inflammatoires, des phénomènes exsudatifs dus aux vaisseaux irradiés « incompétents » et une augmentation de la concentration intra-oculaire

en VEGF. Ces facteurs ischémiques et inflammatoires contribuent à la pérennisation de l'action directe de la radiothérapie sur la macula. Les pistes thérapeutiques évoquées dans la littérature sont les traitements anti-inflammatoires (corticostéroïdes en intravitréen), les anti-VEGF [10, 11], le traitement par photocoagulation des zones d'ischémie. L'hypothèse d'une résection transclérale de la tumeur résiduelle des patients présentant un décollement rétinien exsudatif et un glaucome néovasculaire après irradiation a été par ailleurs émise. En effet, en éliminant la source des médiateurs inflammatoires, une amélioration théorique des conséquences de ce syndrome toxique pourrait être possible [12]. Cependant, il semble que la course de la maculopathie et de la rétinopathie se poursuive malgré la destruction de la lésion une fois que les phénomènes inflammatoires et ischémiques ont débuté. L'endoresection, après radiothérapie et avant l'apparition de ces phénomènes exsudatifs, semble être plus efficace en prévention de ce syndrome de la tumeur toxique.

CAUSE INTERCURRENTTE AU COURS DU SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE

La cataracte est une complication fréquente du traitement conservateur (brachythérapie ou protonthérapie) des mélanomes

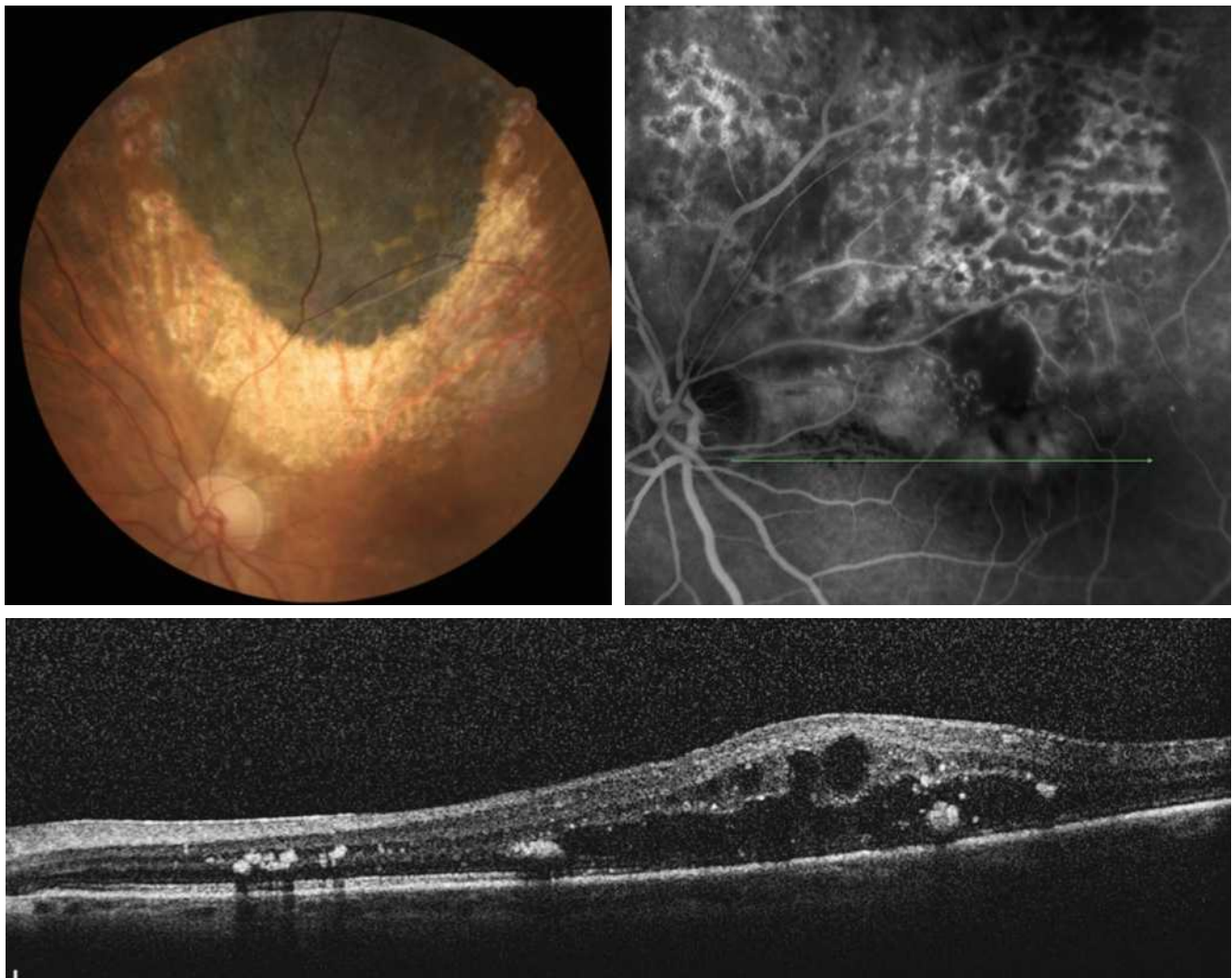


Fig. 14-23 Œdème maculaire 2 ans après une protonthérapie pour mélanome choroïdien supérieur chez une femme de 55 ans. À noter les impacts de laser réalisé pour ischémie rétinienne secondaire. Il s'agit d'une maculopathie associée à une rétinopathie radique. a. Cliché couleur. b. Angiographie fluorescéinique. c. SD-OCT.

a | b
c

choroïdiens. Gragoudas a montré une incidence de 42 % de cataracte sous-capsulaire postérieure post-prothérapie dans les deux années qui suivent le traitement [13]. La COMS Study Group [14] montre une incidence de 83 % de cataracte à 5 ans post-brachythérapie par iode 125. Plus d'un quart des patients opérés de cataracte a présenté un œdème maculaire postopératoire. L'œdème maculaire apparaît alors comme la cause la plus fréquente de non-récupération visuelle directement liée à la chirurgie. Les pistes thérapeutiques dans ces cas d'œdèmes maculaires postopératoires sont peu étudiées dans la littérature. Le traitement pourrait reposer sur le traitement de la rétinopathie radique concomitante, des injections intravitréennes de corticoïdes ou d'anti-VEGF. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité du traitement topique anti-inflammatoire et général par acétazolamide dans ces cas.

Au cours des mélanomes choroïdiens métastatiques, une nouvelle classe thérapeutique peut être utilisée, les inhibiteurs de MEK (*mitogen-activated protein kinase enzyme*). Il existe un risque de toxicité oculaire et notamment d'œdème maculaire toxique d'apparition généralement rapide et réversible à l'arrêt du traitement (fig. 14-24) [15].

CAUSES MÉCANIQUES : TRACTION VITRÉOMACULAIRES, MEMBRANE ÉPIRÉTINIENNE

Une autre cause, plus rare d'œdème maculaire au cours des mélanomes choroïdiens, est la présence de traction vitréomaculaire post-thérapeutique. La seule étude concernant cette complication particulière concerne les patients traités par thermothérapie transpupillaire. Le délai d'apparition moyen de la traction vitréomaculaire en post-thérapeutique était de 23 mois (\pm 18 mois) avec une amélioration fonctionnelle chez tous les patients après traitement chirurgical de la traction (six patients) [16]. Des tractions vitréomaculaires associées à des membranes épirétiniennes en post-prothérapie ont également été observées, plus fréquemment en cas de mélanome postérieur.

Œdème maculaire au cours des métastases choroïdiennes

■ ÉPIDÉMIOLOGIE ET DIAGNOSTIC DES MÉTASTASES CHOROÏDIENNES

La prévalence réelle des métastases intra-oculaires est difficile à évaluer. Dans la plupart des séries cliniques, la prévalence des métastases uvéales chez les patients atteints de carcinome

est de 2,3 à 9,2 %. Les patients atteints de métastase uvéale ont un âge médian de 51 à 59 ans avec une prévalence plus importante chez la femme. Les tumeurs primitives à l'origine de métastases uvéales sont principalement des tumeurs carcino-mateuses et plus particulièrement les adénocarcinomes (carcinomes mammaires : fig. 14-25 et pulmonaire en tête) et, beaucoup plus rarement les mélanomes, les tumeurs carcinoïdes ou encore les sarcomes. La symptomatologie des métastases choroïdiennes est aspécifique. Les symptômes les plus fréquemment décrits sont une baisse de l'acuité visuelle, un scotome, une amputation du champ visuel, des métamorphopsies ou myodésopsies. Les métastases choroïdiennes des carcinomes sont classiquement rondes ou ovalaires, et achromes. La localisation des métastases choroïdiennes est le plus fréquemment rétro-équatoriale. Elles sont bilatérales dans 10 % et multiples dans 40 % des cas. L'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine peut aider au diagnostic en cas de doute clinique. Les métastases choroïdiennes sont en général hypofluorescentes aux séquences précoces de l'angiographie à la fluorescéine et s'imprègnent progressivement de colorant. En angiographie au vert d'indocyanine, la lésion est spécifiquement hypofluorescente à la phase précoce de la séquence angiographique sans réelle modification de la structure vasculaire choroïdienne avoisinante en cas de lésion récente.

L'échographie B est indispensable au cours du bilan des métastases choroïdiennes montrant dans la plupart des cas une ou plusieurs lésions iso-échogènes, uniformes sans excavation choroïdienne. Lors de l'OCT (au mieux en mode *enhanced depth imaging* [EDI]), les métastases choroïdiennes apparaissent comme une bande hyporéfléctive au sein de la choroïde profonde associée à un élargissement de l'espace suprachoroïdien (fig. 14-26). Une série récente a montré la présence de décollement séreux rétinien dans près de 80 % des cas et un œdème maculaire dans 14 % des cas [17]. Une IRM cérébrale est indispensable à la recherche de lésions secondaires métastatiques associées.

■ CAUSES D'ŒDÈME MACULAIRE AU COURS DES MÉTASTASES CHOROÏDIENNES

ŒDÈME DÛ À LA LOCALISATION TUMORALE MÉTASTATIQUE

L'œdème est le plus souvent dû à la localisation maculaire de la lésion métastatique. L'œdème maculaire est plus rare que le décollement séreux rétinien (DSR) au cours de la maladie métastatique en raison de la rapidité d'évolution de la lésion. Il est également moins fréquent qu'au cours des mélanomes choroïdiens dont l'évolution est plus lente. Les métastases cho-

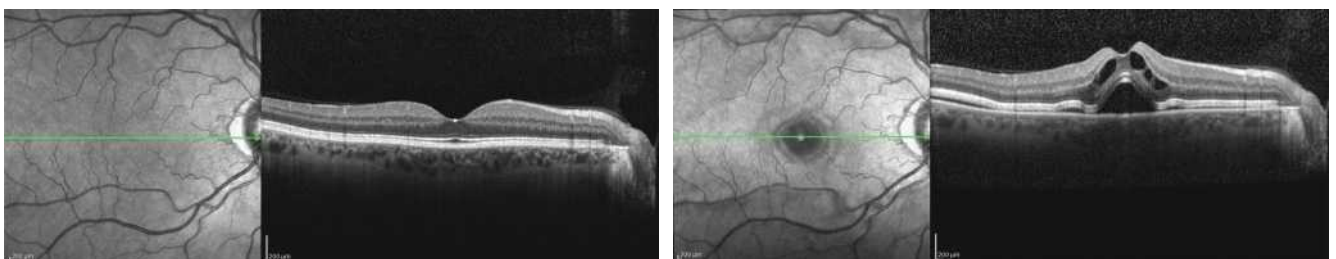


Fig. 14-24 Toxicité des inhibiteurs de MEK utilisés notamment dans les cas de mélanomes choroïdiens métastatiques. a. Avant traitement. b. Après traitement. OM d'apparition rapide, 9 jours après traitement.

a | b

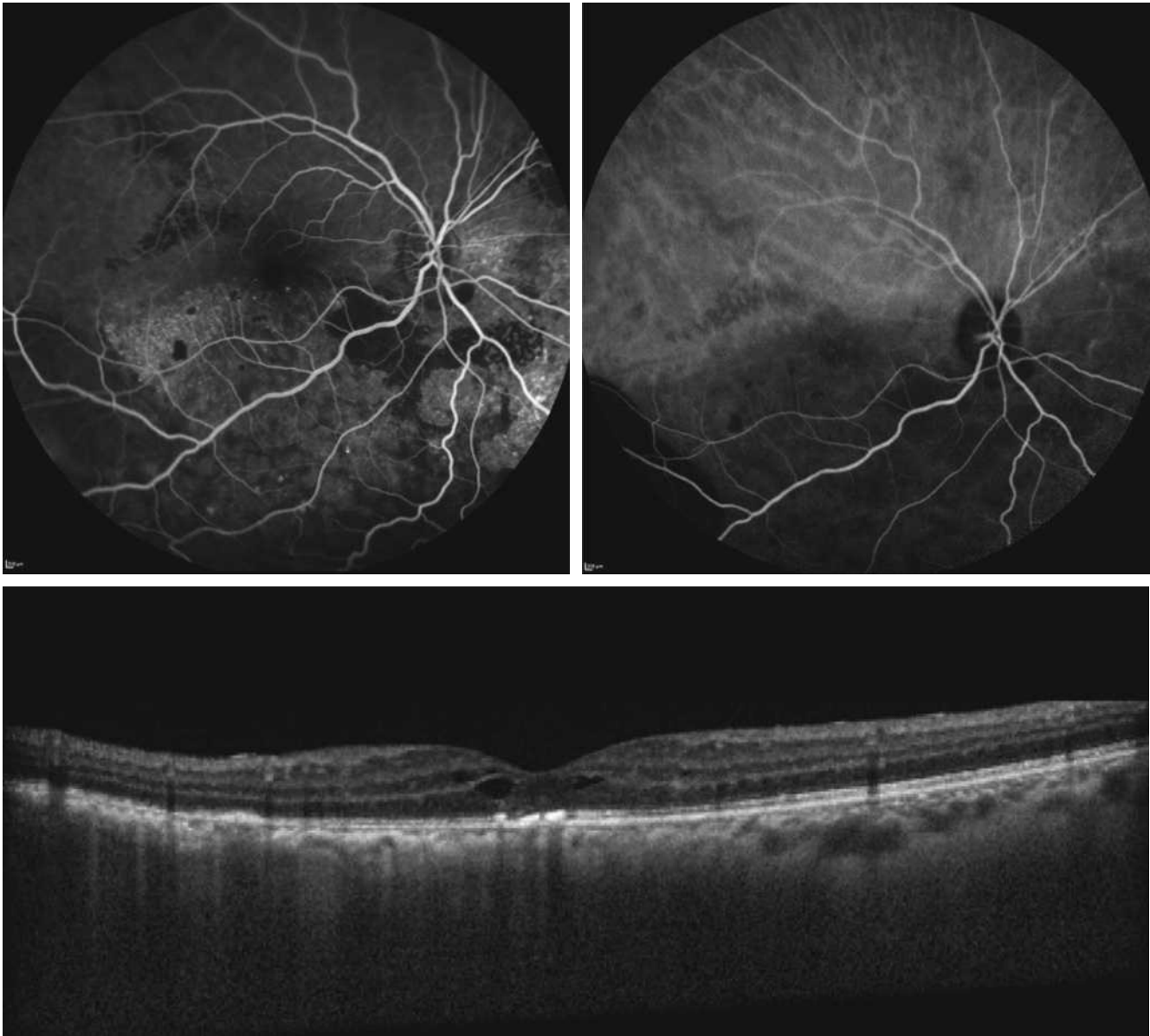


Fig. 14-25 Métastase choroïdienne d'un adénocarcinome mammaire envahissant l'hémichoroïde inférieure.

a. Imprégnation hétérogène en angiographie à la fluorescéine. b. Hypocyanescence de la lésion en ICG. c. OCT. Œdème maculaire dû à la localisation diffuse de la lésion.

a | b
c

roïdiennes peuvent encercler la papille et engendrer un œdème papillaire dû à la fois aux troubles circulatoires péripapillaires induits par la tumeur mais aussi à la compression directe de la tumeur du nerf optique par la masse tumorale. L'œdème maculaire peut beaucoup plus rarement être la conséquence d'un œdème papillaire par infiltration métastatique de la tête du nerf optique [18]. L'œdème maculaire peut donc être la conséquence d'un œdème papillaire en cas d'évolution relativement lente. L'infiltration du nerf optique peut également exceptionnellement provoquer une occlusion de la veine centrale de la rétine et un œdème maculaire secondaire [19]. La stratégie thérapeutique doit prendre en compte le pronostic fonctionnel visuel mais aussi le traitement carcinologique en cours par voie générale, la localisation uni- ou bilatérale et l'état général du patient. Il réside dans la réduction de la masse tumorale par radiothérapie externe ou irradiation par faisceau de protons et

la chimiothérapie en cas de tumeur primitive chimiosensible. Des cas de traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGF ont été publiés avec des doses et des fréquences d'injection variables [20].

AUTRES CAUSES D'ŒDÈME MACULAIRE AU COURS D'UNE MALADIE MÉTASTATIQUE

– Syndrome de thrombose associée au cancer : c'est une complication fréquente au cours des pathologies néoplasiques avec un risque multiplié par 4 de thrombose par rapport à la population générale. Une des conséquences de cette hypercoagulabilité est le risque d'occlusion veineuse rétinienne et donc d'œdème maculaire secondaire. Le traitement de référence du syndrome de thrombose associé au cancer est l'héparine de bas poids moléculaire.

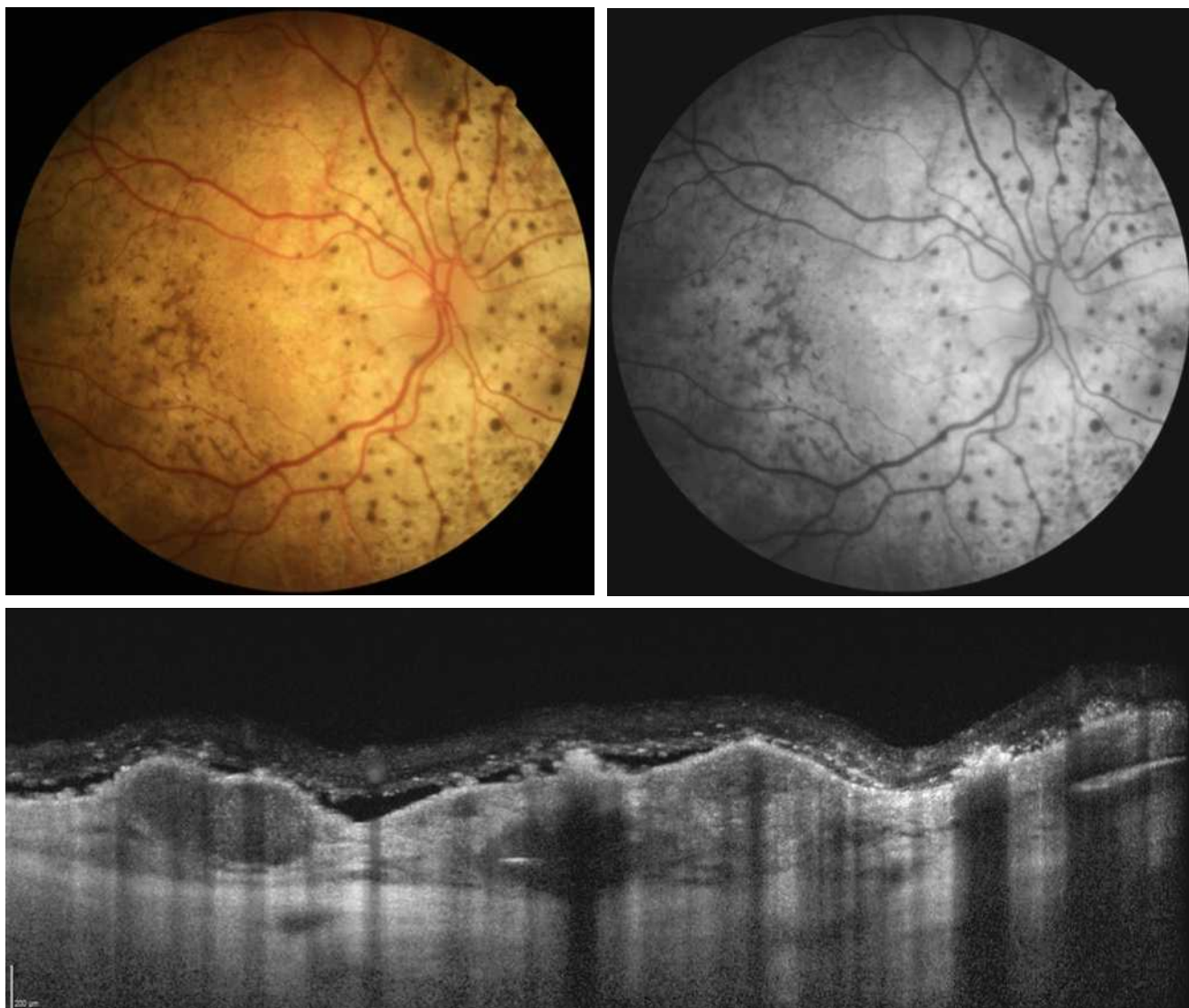


Fig. 14-26 Infiltration choroïdienne dans le cadre d'une métastase choroïdienne diffuse.
 a. Cliché couleur. b. Cliché bleu. c. Aspect en EDI-OCT typique d'irrégularité de la surface antérieure (*lumpy bumpy*) de la lésion associée à un DSR et à une bande hyporéfléctive intrachoroïdienne.

a | b
c

– Lésions secondaires cérébrales concomitantes : environ 20 % des patients atteints de métastases choroïdiennes sont atteints de lésions secondaires cérébrales concomitantes [21]. Ces lésions métastatiques peuvent induire hypertension intracrânienne, œdème papillaire, décollement séreux rétinien et œdème maculaire secondaires [22]. Le traitement réside en la réduction de la tension intracrânienne par les corticoïdes par voie intraveineuse et un traitement de la(des) lésion(s) cérébrale(s) : radiothérapie cérébrale, radiochirurgie, réduction tumorale par chimiothérapie.

– Effet secondaire des chimiothérapies : les inhibiteurs des tyrosines kinases, les agents antimicrotubulaires, les chimiothérapies à base de taxanes notamment peuvent provoquer un OMC toxique avec ou sans diffusion angiographique (voir chapitre 14.7).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Garoon R, Shields CL, Kaliki S, Shields J. Cystoid macular edema as the initial manifestation of choroidal melanoma. *Oman J Ophthalmol* 2012 ; 5 : 187-8.

[2] Boyd SR, Tan D, Bunce C, et al. Vascular endothelial growth factor is elevated in ocular fluids of eyes harbouring uveal melanoma: identification of a potential therapeutic window. *Br J Ophthalmol* 2002 ; 86 : 448-52.

[3] Brownstein S, Orton R, Jackson B. Cystoid macular edema with equatorial choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1978 ; 96 : 2105-7.

[4] Mashayekhi A, et al. Early Subclinical macular edema in eyes with uveal melanoma: association with future cystoid macular edema. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1023-9.

[5] Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye (Lond)* 2013 ; 27 : 163-71.

[6] Shields CL, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for radiation maculopathy after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina* 2005 ; 25 : 868-74.

[7] Hykin PG, et al. The efficacy of focal laser therapy in radiation-induced macular edema. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 1425-9.

[8] Baillif S, et al. Intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant for radiation macular edema after proton beam therapy for choroidal melanoma. *Retina* 2013 ; 33 : 1784-90.

[9] Damato BE. Management of patients with uveal melanoma. In : Singh AD, Damato BE, Pe'er J, et al. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Elsevier ; 2007, p. 92-93.

[10] Gupta, A, Muecke JS. Treatment of radiation maculopathy with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2008 ; 28 : 964-8.

[11] Finger PT. Radiation retinopathy is treatable with anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (Avastin). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 70 : 974-7.

[12] McCannel TA. Post-brachytherapy tumor endoresection for treatment of toxic maculopathy in choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 2013 ; 27 : 984-8.

[13] Gragoudas ES, et al. Lens changes after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 119 : 157-64.



- [14] Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the first 5 years after iodine 125 brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report n° 27. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 1363-71.
- [15] Duncan KE, Chang LY, Patronas M. MEK inhibitors : a new class of chemotherapeutic agents with ocular toxicity. *Eye (Lond)* 2015 ; 29 : 1003-12.
- [16] Kashani AH, Aaberg TM Jr, Capone A Jr. Vitreomacular traction as a consequence of posterior hyaloidal contraction after transpupillary thermotherapy. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 155 : 937-45.
- [17] Al-Dahmash SA, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. *Retina* 2014 ; 34 : 1588-93.

- [18] Shields JA, Shields CL, Singh AD. Metastatic neoplasms in the optic disc : the 1999 Bjerrum Lecture : part 2. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 217-24.
- [19] Backhouse O, et al. Optic nerve breast metastasis mimicking meningioma. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998 ; 26 : 247-9.
- [20] Augustine H, et al. Treatment of ocular metastasis with anti-VEGF : a literature review and case report. *Can J Ophthalmol* 2014 ; 49 : 458-63.
- [21] Bottke D, et al. Is a diagnostic CT of the brain indicated in patients with choroidal metastases before radiotherapy ? *Strahlenther Onkol* 2005 ; 181 : 251-4.
- [22] Hoyer VJ 3rd, et al. Optical coherence tomography demonstrates subretinal macular edema from papilledema. *Arch Ophthalmol* 2001 ; 119 : 1287-90.

4 – ŒDÈME MACULAIRE DES DYSTROPHIES RÉTINIENNES HÉRÉDITAIRES

I. MEUNIER, C. HAMEL

L'essentiel

- ▶ L'œdème maculaire cystoïde complique certaines dystrophies rétiniennes héréditaires principalement constituées des rétino-pathies pigmentaires (RP).
- ▶ La baisse d'acuité visuelle fluctuante et l'héméralopie sont les principaux signes cliniques qui font évoquer le diagnostic.
- ▶ L'OMC bilatéral de type cystoïde est confirmé par l'OCT aux stades précoces, avant l'apparition de l'atrophie rétinienne, alors que l'examen du fond d'œil et l'autofluorescence retrouvent des signes de RP.
- ▶ L'électrorétinogramme (ERG) est l'examen clé pour aboutir au diagnostic causal.
- ▶ Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique constituent le principal traitement évalué actuellement même si leur effet reste modéré.

Épidémiologie

Bien que les dystrophies rétiniennes héréditaires soient rares (un cas sur 5000 environ), l'œdème maculaire est fréquent au cours de leur évolution. Les *rétinites pigmentaires* qui représentent plus de 50 % des dystrophies héréditaires sont les principales dystrophies associées à un œdème maculaire. Celui-ci est fréquent, noté dans 20 à 50 % des rétinites pigmentaires (RP), l'atteinte étant unilatérale dans 50 à 60 % des cas. La fréquence de l'œdème maculaire varie avec le mode de transmission : très faible dans les formes liées à l'X, estimée à 20 à 25 % dans les formes autosomiques récessives et à plus de 50 à 60 % dans les formes dominantes [1-4]. À l'inverse des rétinites pigmentaires, l'œdème maculaire est rarissime dans les dystrophies de type cônes-bâtonnets. Dans un contexte de maculopathie héréditaire, l'œdème maculaire doit faire rechercher une complication néovasculaire, un processus inflammatoire surajouté, un « faux œdème maculaire » du rétinosischisis, un syndrome de Goldmann-Favre et exceptionnellement un œdème maculaire dominant [5].

Quand évoquer une dystrophie rétinienne héréditaire devant un œdème maculaire ?

Une dystrophie rétinienne est à évoquer si et uniquement si l'œdème maculaire est *cystoïde* (OMC et diffus. Cet OMC, unilatéral ou bilatéral, est fluctuant dans le temps : il peut disparaître ou réapparaître et cela en l'absence de tout traitement.

■ SIGNES FONCTIONNELS DES ŒDÈMES MACULAIRES CYSTOÏDES LIÉS AUX RÉTINITES PIGMENTAIRES ?

L'OMC se traduit par une *baisse d'acuité visuelle* variable et *fluctuante*, dépendante de l'épaisseur de l'œdème maculaire et du degré de la perte des cônes maculaires. Les patients ne rapportent pas de métamorphopsies ou de micropsies.

L'*héméralopie* est le signe essentiel à rechercher à l'interrogatoire : *Voyez-vous les étoiles, toutes les étoiles ? Pouvez-vous vous pla-*

cer dans une salle de cinéma si vous arrivez en retard ? Votre enfant change-t-il de comportement dans l'obscurité ? Avez-vous une certaine maladresse ou des difficultés dans les jeux de balle ? Il existe cependant une très grande variabilité quant à la perception de l'héméralopie. Elle peut être peu invalidante dans les rétinites pigmentaires modérées ou dans un environnement citadin. La photophobie et la dyschromatopsie sont des signes tardifs dans les RP.

■ QUELLES SONT LES PARTICULARITÉS SÉMIOLOGIQUES DE L'IMAGERIE DE L'ŒDÈME MACULAIRE DES RÉTINITES PIGMENTAIRES ?

(tableau 14-5)

L'examen du fond d'œil et les clichés en couleurs sont réalisés après dilatation de la pupille. Au-delà de l'œdème maculaire, on recherche une diminution de la coloration de la papille qui peut être très discrète dans les formes débutantes de RP. On évalue le calibre des vaisseaux rétinien dont la réduction signe une pathologie impliquant aussi la périphérie rétinienne. Puis, on précise la couleur, l'homogénéité de la rétine périphérique. Bien que non spécifiques, les pseudo-ostéoblastes ou les pigmentations rondes grossières en périphérie rétinienne ou en temporal au pôle posté-

rieur sont là encore le signe d'une atteinte diffuse avec une perte de photorécepteurs (fig. 14-27).

Les clichés en autofluorescence démasquent dans la plupart des cas un liseré caractéristique annulaire périfovéolaire et de petites plaques hypo-autofluorescentes disséminées sur toute ou partie de la périphérie rétinienne (fig. 14-28).

La tomographie en cohérence optique (OCT) a révolutionné le diagnostic causal des œdèmes maculaires. En effet, l'imagerie OCT des œdèmes maculaires des RP est très caractéristique avec une perte de la ligne ellipsoïde et une réduction de l'épaisseur de la couche nucléaire externe bien au-delà de la zone d'œdème et en temporal (fig. 14-29 et 14-30). Elle permet également de visualiser une membrane épitréminienne qui peut être associée à l'OMC. Elle est l'examen clé pour le suivi et l'évaluation de la réponse au traitement (fig. 14-31).

L'angiographie à la fluorescéine n'est pas indiquée dans ce contexte étiologique. Elle peut orienter à tort vers une uvéite postérieure du fait des phénomènes de diffusion étendus au pôle postérieur au-delà de la zone œdémateuse (fig. 14-32). En revanche, l'hétérogénéité de la périphérie rétinienne est en faveur d'une dégénérescence rétinienne. Rappelons qu'il n'est pas rare que le patient ait été suivi pour une uvéite postérieure, alors qu'il s'agissait d'une rétinite pigmentaire avec un œdème maculaire et des remaniements vitréens.

Tableau 14-5 – Points clés de la sémiologie simplifiée de l'œdème maculaire des rétinites pigmentaires.

Œdème maculaire cystoïde	Fond d'œil hors OM	Tomographie à cohérence optique hors OM	Autofluorescence hors OM	Angiographie hors OM	Électrorétinogramme champ total
<ul style="list-style-type: none"> – Diffus – Unilatéral ou bilatéral – Fluctuant 	<ul style="list-style-type: none"> – Papille plus pâle – Vaisseaux de calibre diminué – Périphérie « sale » ou avec des pseudo-ostéoblastes 	<ul style="list-style-type: none"> – Perte de la ligne ellipsoïde en dehors de la zone œdémateuse – Diminution de l'épaisseur de la couche nucléaire externe en dehors de la zone œdémateuse 	<ul style="list-style-type: none"> – Liseré annulaire périfovéolaire, parfois plus périphérique – Plaques hypo-autofluorescentes en moyenne périphérie 	<ul style="list-style-type: none"> – Piège : phénomènes de diffusion de la fluorescéine pouvant orienter à tort vers une uvéite postérieure 	<ul style="list-style-type: none"> – Justifié devant tout œdème maculaire cystoïde associé à une héméralopie – Diminution des réponses issues des bâtonnets et/ou des cônes – Diagnostic différentiel : maladie de Birdshot

OM : œdème maculaire.



Fig. 14-27 Cliché en couleurs du pôle postérieur de l'œil droit (a) et montage rétinien de l'œil gauche (b) d'une patiente de 27 ans ayant une rétinite pigmentaire modérée et une baisse de l'acuité visuelle centrale par œdème maculaire à l'œil droit (7/10).

Le calibre des vaisseaux rétinien est diminué, la papille est colorée. En périphérie, la rétine est parsemée de fines lésions blanchâtres (flèches bleues) avec de très rares petites mottes pigmentaires (flèche noire). Cet aspect oriente d'emblée vers une dystrophie rétinienne diffuse. Noter la membrane épitréminienne maculaire aux deux yeux.

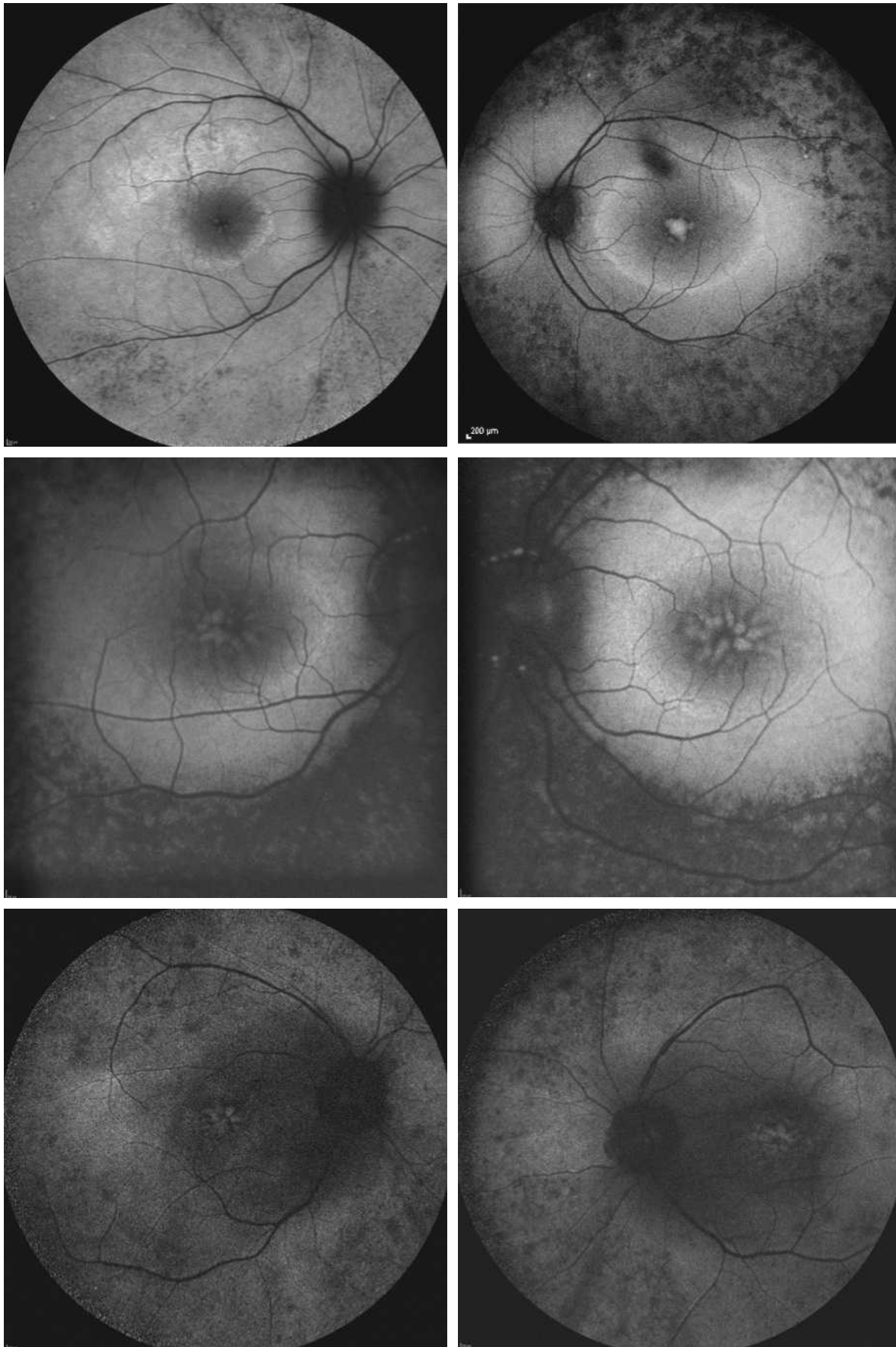


Fig. 14-28 Différents aspects de l'autofluorescence dans des rétinites pigmentaires.

Œdème maculaire unilatéral ou bilatéral (a-d). Le liseré hyper-autofluorescent périfovéolaire est très évocateur d'une rétinite pigmentaire. Il n'est pas constant (e, f). La perte des photorécepteurs se traduit en périphérie par de petites lésions hypo-autofluorescentes de densité variable. Les logettes d'œdème maculaire sont hyper-autofluorescentes.

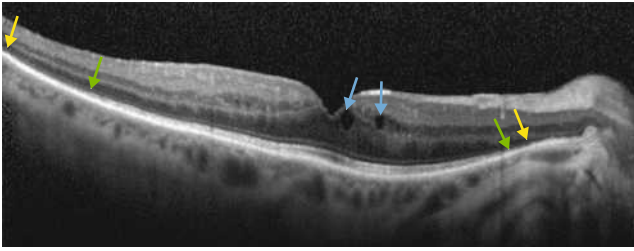


Fig. 14-29 Grille de lecture des coupes OCT en cas d'œdème maculaire compliquant une rétinite pigmentaire.

En périphérie (entre les flèches jaunes et vertes), la ligne ellipsoïde n'est plus discernable, la couche nucléaire externe qui correspond aux noyaux des photorécepteurs a une épaisseur très diminuée (nettement inférieure à celle de la couche nucléaire interne ou couches des noyaux des cellules bipolaires) et seule la membrane limitante externe est visible. À l'inverse, dans la zone centrale (entre les flèches vertes), la membrane limitante externe et la ligne ellipsoïde sont l'une et l'autre préservées. Noter les éléments kystiques (flèches bleues).

Comment confirmer la dystrophie rétinienne héréditaire ?

L'électrorétinogramme (ERG) est l'examen clé pour confirmer le diagnostic causal de l'œdème maculaire. Tout œdème maculaire cystoïde unilatéral ou bilatéral associé à une héméralopie doit conduire à la réalisation d'un ERG champ total selon les recommandations de l'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) : pupille dilatée, coques cornéennes, adaptation à l'obscurité de 20 minutes puis adaptation à la lumière de 10 minutes. Les réponses des bâtonnets et des cônes sont anormales si elles sont à moins de 50 % des valeurs inférieures de référence (population témoin appariée en âge).

Évolution de l'œdème maculaire cystoïde des rétinites pigmentaires

L'œdème maculaire est probablement lié à une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne par un mécanisme inflammatoire et également à de possibles tractions vitréorétiniennes avec une fréquence élevée des membranes épirétiniennes dans les rétinites pigmentaires (15,6 %) [3]. Ces anomalies s'intriquent avec la dégénérescence programmée lente et chronique des photorécepteurs. Cet œdème est fluctuant au cours de l'évolution de la dystrophie, mais souvent absent aux stades évolués, surtout marqués par l'amincissement rétinien maculaire ou fovéolaire et la perte des cônes maculaires. L'acuité visuelle peut être relativement conservée malgré l'importance de l'œdème (fig. 14-33) ou effondrée alors que ce dernier est discret à l'OCT. En effet, le pronostic visuel reste principalement fonction du stade de la perte des photorécepteurs centraux et donc de l'intégrité de la ligne ellipsoïde et de l'épaisseur de la couche nucléaire externe regroupant les noyaux des photorécepteurs [6].

Quelle est la thérapie de l'œdème maculaire des rétinites pigmentaires ?

Elle n'est indiquée que si l'acuité visuelle est diminuée, l'œdème significatif et la ligne des photorécepteurs relativement conservée. Au stade évolué avec des éléments kystiques et une rétine amincie, l'intérêt du traitement est discutable. Il n'y a aucune grande cohorte disponible permettant de codifier le traitement, compte tenu de la rareté des dystrophies rétiniennes.

■ INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique agiraient en augmentant les transferts d'ions et d'eau de la rétine vers la choroïde et en diminuant l'extravasation à partir des vaisseaux rétiniens par rupture de la barrière hémato-rétinienne interne. Ils sont proposés

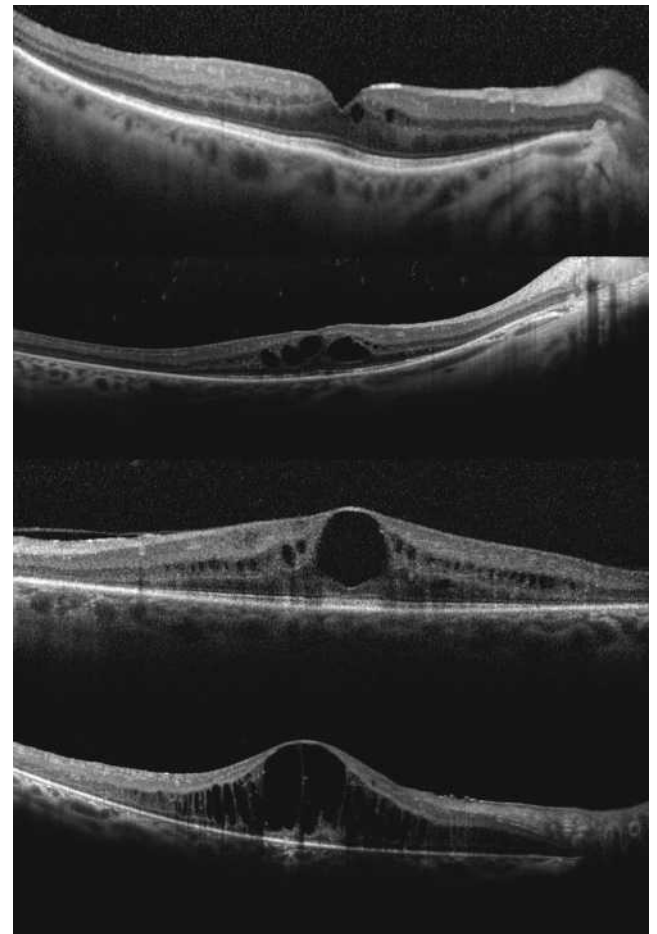


Fig. 14-30 Différents aspects OCT d'œdème maculaire compliquant une rétinite pigmentaire.

L'œdème maculaire est unilatéral ou bilatéral et fluctuant. L'œdème est diffus cystoïde sauf dans les rétinites pigmentaires associées à des pseudo-Coats (œdème maculaire avec exsudats). Quels que soient le stade évolutif ou le niveau d'acuité visuelle, trois critères constants signent la rétinite pigmentaire : la diminution de l'épaisseur de la couche nucléaire externe et sa quasi-disparition en périphérie, la perte de la ligne ellipsoïde puis de la membrane limitante externe en dehors de la fovéa.

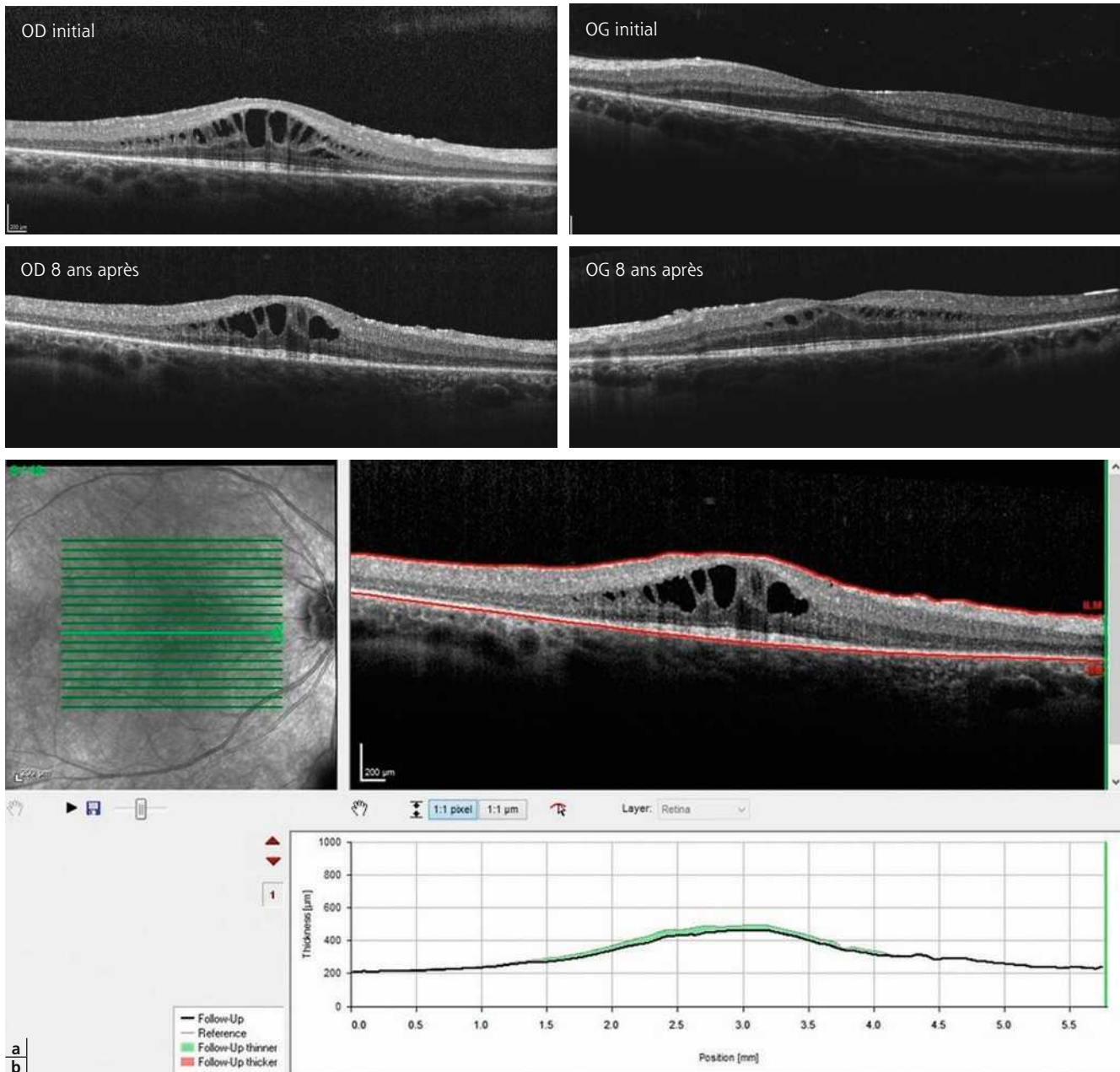


Fig. 14-31 Évolution à 8 ans sous traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

L'acuité visuelle a été maintenue et a baissé en cas d'arrêt du traitement. a. Les données OCT ont peu évolué à l'œil droit (OD) avec une épaisseur de l'œdème stable et une ligne ellipsoïde préservée même si la zone de préservation de la ligne ellipsoïde est moins étendue à 8 ans. L'acuité visuelle à l'œil droit a varié de 5 à 7/10. À l'œil gauche (OG), un œdème est apparu malgré le traitement, l'acuité était de 10/10 après avoir été à 12/10. b. Profil maculaire comparatif de l'œil droit à 8 ans d'intervalle.

sur une période de 3 mois, poursuivis ou arrêtés en fonction de la tolérance (fatigue, perte de l'appétit, perte de poids, coliques néphrétiques) et de la réponse thérapeutique (fig. 14-33). L'amélioration de l'acuité visuelle n'est pas le seul critère d'évaluation de la réponse au traitement, car celle-ci dépend également de la perte des cônes maculaires. La diminution de l'œdème dans la zone fovéale et parafovéale est le critère OCT retenu pour la poursuite du traitement. Le traitement par voie topique semblerait aussi efficace que le traitement par voie systémique [7, 8].

■ INJECTIONS INTRAVITRÉENNES (ANTI-VEGF, CORTICOÏDES)

Ces thérapies sont difficiles à envisager au long cours chez des patients ayant un œdème et une perte programmée et constante

des cônes maculaires. Quelques publications ont montré une efficacité sur l'œdème sans amélioration nette de l'acuité visuelle et des réponses de l'ERG multifocal [8, 9]. Il n'y a pas d'études examinant la place des injections répétées.

Pourquoi faut-il adresser le patient à un conseil génétique ?

Il est souhaitable d'adresser le patient à un centre de référence pour que le mode de transmission et les risques d'atteinte des

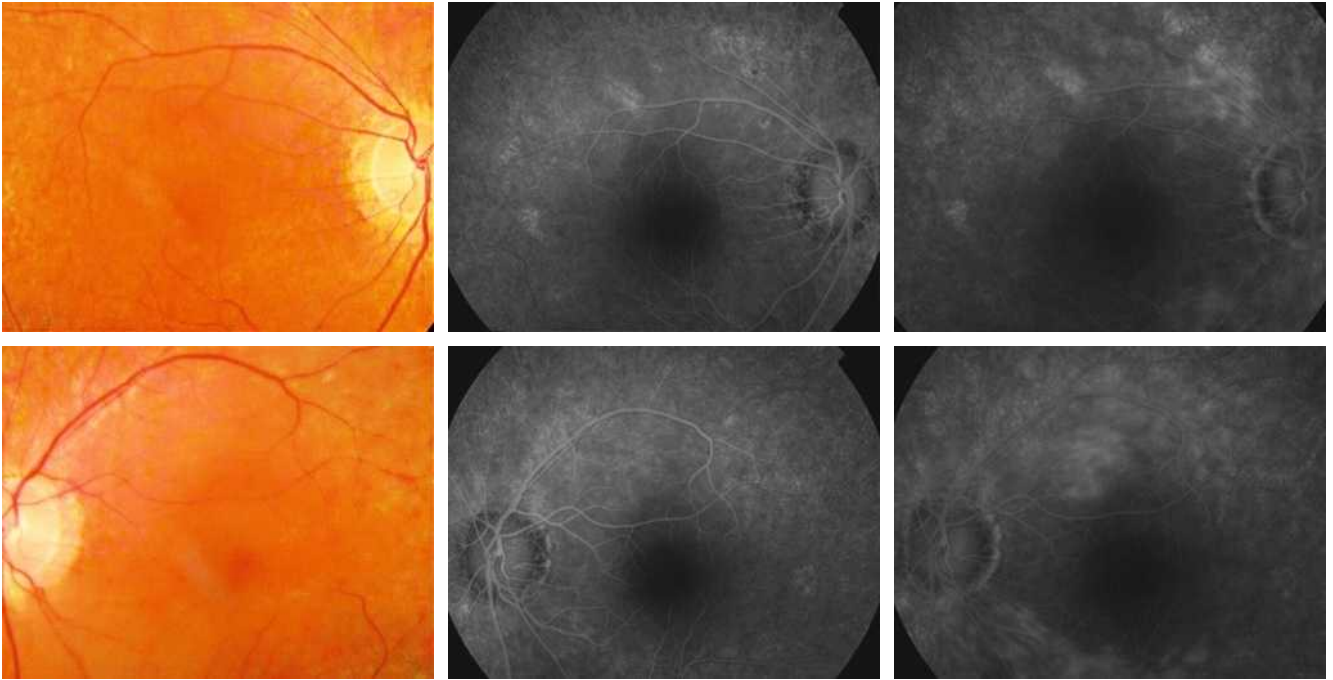


Fig. 14-32 Angiographie à la fluorescéine.

Cet examen est un véritable piège dans les rétinites pigmentaires, car les images de diffusion orientent à tort vers une uvéite postérieure, et ce d'autant que le patient peut, dans les rétinites pigmentaires comme dans les uvéites, avoir un œdème maculaire, un vitré remanié et une membrane épirétinienne. Dans ce contexte, la présence d'une héméralopie et celle d'un liseré sur l'image en autofluorescence sont des éléments clés en faveur d'une rétinite pigmentaire qui sera à confirmer par l'électrorétinogramme grand champ.

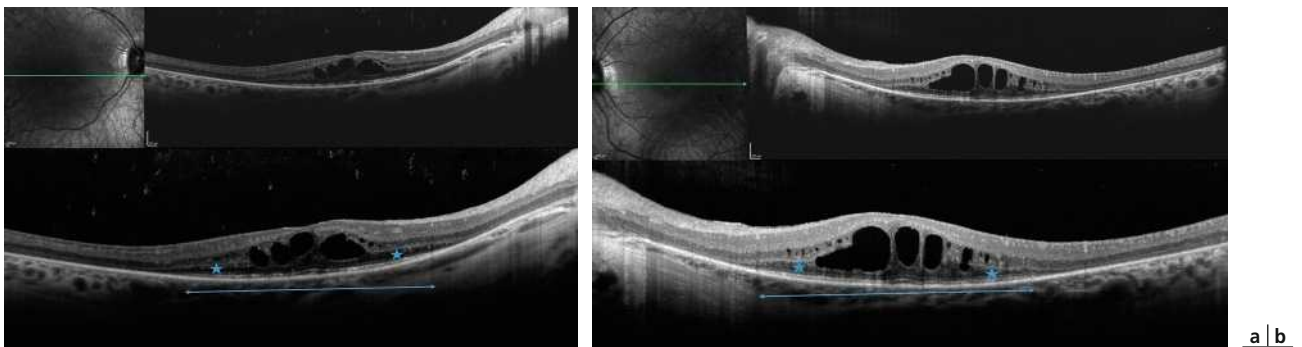


Fig. 14-33 Œdème maculaire bilatéral dans le cadre d'une rétinite pigmentaire liée à l'X.

Une telle atteinte est exceptionnelle pour ce mode de transmission. Le patient âgé de 30 ans avait une acuité visuelle en 2008 diminuée, chiffrée à 7/10 à l'œil droit (a) et à 5/10 à l'œil gauche (b). Il a été mis sous inhibiteurs de l'anhydrase carbonique à raison de 3 comprimés/jour puis 2,5 comprimés. La tolérance est satisfaisante. L'acuité visuelle à 5 ans est de 9/10 à l'œil droit (a) et de 6/10 à l'œil gauche (b). Sur les coupes OCT, la ligne ellipsoïde rétrofovéolaire est préservée aux deux yeux (barre bleue) en regard de l'épaississement fovéolaire et des éléments cystiques : 450 μ œil droit (a) et 600 μ œil gauche (b). La disparition de la ligne ellipsoïde et de la couche nucléaire (étoiles bleues) en dehors de la zone fovéale est caractéristique d'une rétinite pigmentaire.

descendants lui soient expliqués. Le mode de transmission est dans un premier temps hypothétique à partir de l'arbre généalogique. Seule l'identification du gène et de la mutation permet dans la plupart des cas de donner in fine le risque de transmission (mutation de novo, variation de pénétrance).

BIBLIOGRAPHIE

[1] Adackapara CA, Sunness JS, Dibernardo CW, et al. Prevalence of cystoid macular edema and stability in oct retinal thickness in eyes with retinitis pigmentosa during a 48-week lutein trial. *Retina Phila Pa* 2008 ; 28 : 103-10.
 [2] Hajali M, Fishman GA. The prevalence of cystoid macular oedema on optical coherence tomography in retinitis pigmentosa patients without cystic changes on fundus examination. *Eye Lond Engl* 2009 ; 23 : 915-9.

[3] Testa F, Rossi S, Colucci R, et al. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2014 ; 98 : 946-50.
 [4] Walia S, Fishman GA, Hajali M. Prevalence of cystic macular lesions in patients with Usher II syndrome. *Eye Lond Engl* 2009 ; 23 : 1206-9.
 [5] Fishman GA, Goldberg MF, Trautmann JC. Dominantly inherited cystoid macular edema. *Ann Ophthalmol* 1979 ; 11 : 21-7.
 [6] Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. Visual acuity is related to parafoveal retinal thickness in patients with retinitis pigmentosa and macular cysts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 4568-72.
 [7] Liew G, Moore AT, Webster AR, Michaelides M. Efficacy and prognostic factors of response to carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 56 : 1531-6.
 [8] Salvatore S, Fishman GA, Genead MA. Treatment of cystic macular lesions in hereditary retinal dystrophies. *Surv Ophthalmol* 2013 ; 58 : 560-84.
 [9] Moschos MM, Moustafa GA. Intravitreal aflibercept (Eylea) injection for cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa - a first case report and short review of the literature. *BMC Ophthalmol* 2015 ; 15 : 44.



5 – TÉLANGIECTASIES MACULAIRES

V. KRIVOSIC

L'essentiel

- ▶ Les télangiectasies maculaires du type 1 correspondent à une maladie de Coats de l'adulte, avec des anomalies vasculaires prédominant dans la macula. L'examen de la périphérie retrouve souvent des anomalies vasculaires localisées typiques de la maladie de Coats. Elles sont unilatérales et touchent préférentiellement les hommes.
- ▶ Les télangiectasies maculaires de type 2 correspondent à des anomalies bilatérales de la maille capillaire maculaire dites « occultes », peu visibles au fond d'œil et associées à une atrophie de la rétine neurosensorielle. Leur cause n'est pas connue. Elles pourraient être dues à la dégénérescence des cellules de Müller, conduisant à la mort des photorécepteurs. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité.

Les *télangiectasies maculaires* sont habituellement secondaires. Les causes les plus fréquentes sont le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), les occlusions veineuses, les vascularites et l'hyperviscosité sanguine. Dans certains cas, aucune cause n'est retrouvée. Ces formes ont été regroupées et plusieurs classifications ont été proposées (tableau 14-6) [1, 2]. Il existe en fait deux types de télangiectasies maculaires. Le type 1 correspond à des télangiectasies visibles, probablement congénitales, associées à un œdème maculaire cystoïde (OMC), et fait partie du spectre clinique de la *maladie de Coats*. Le type 2 correspond à des anomalies vasculaires probablement acquises sur un fond de dégénérescence maculaire bilatérale.

Télangiectasies maculaires de type 1

■ DÉFINITION

Les télangiectasies maculaires de type 1 correspondent à des anomalies de la maille capillaire maculaire à type de dilatations anévrismales et de télangiectasies, associées à une exsudation intrarétinienne. Elles correspondent en fait à une maladie de Coats diagnostiquée chez l'adulte, avec des anomalies vasculaires qui prédominent dans la macula. L'examen de la périphérie retrouve en effet souvent des anomalies vasculaires localisées typiques de la maladie de Coats.

■ ASPECT CLINIQUE, EXPLORATIONS

Les télangiectasies maculaires de type 1 touchent habituellement les hommes. Elles se manifestent sur le plan clinique par une baisse de l'acuité visuelle (AV) unilatérale. Les anomalies vasculaires sont visibles à l'examen du fond d'œil. L'angiographie à la fluorescéine permet

de bien visualiser les télangiectasies sur les temps précoces. Puis le colorant diffuse au cours de la séquence à partir des anomalies vasculaires. On peut parfois mettre en évidence un OMC aux temps tardifs. Il est important d'examiner la périphérie rétinienne de ces patients à la recherche d'un secteur plus ou moins étendu d'anomalies vasculaires associées évoquant une maladie de Coats (fig. 14-34). L'OCT permet de bien visualiser et de quantifier les DSR et les OMC.

■ HISTOIRE NATURELLE

L'évolution des télangiectasies maculaires de type 1 peut être marquée par la survenue d'un OMC et d'une accumulation d'exsudats lipidiques au pôle postérieur. Ce sont ces complications exsudatives qui sont responsables de la baisse d'acuité visuelle. Cette baisse d'acuité est en général de l'ordre de 5/10, mais peut atteindre 1/10.

■ TRAITEMENT

En cas de baisse de l'AV inférieure à 5/10, un traitement au laser thermique peut être envisagé (argon vert). L'objectif est la destruction des anomalies maculaires vasculaires diffusantes. Plusieurs études non randomisées rapportent une disparition de l'exsudation intrarétinienne et une petite amélioration visuelle après traitement au laser [3]. Évaluées de manière ponctuelle dans des cas rapportés, les IVT d'anti-VEGF semblent également être un traitement qui pourrait permettre de maintenir l'AV en faisant régresser l'œdème maculaire [4].

Télangiectasies maculaires de type 2

■ DÉFINITION

Les télangiectasies maculaires de type 2 correspondent à des anomalies bilatérales de la maille capillaire maculaire dites « occultes »,

Tableau 14-6 – Classification des télangiectasies maculaires idiopathiques.

MacTel Study Group [7]	Yannuzi [8]	Gass [9]	Coats [10]	Leber [11]
Type 1	Type 1 anévrisimal	Groupe 1A Groupe 2B	Télangiectasies périphérique + exsudation	Anévrisme miliaire
Type 2	Type 2 périfovéolaire	Groupe 2A Groupe 2B Groupe 3A Groupe 3B		

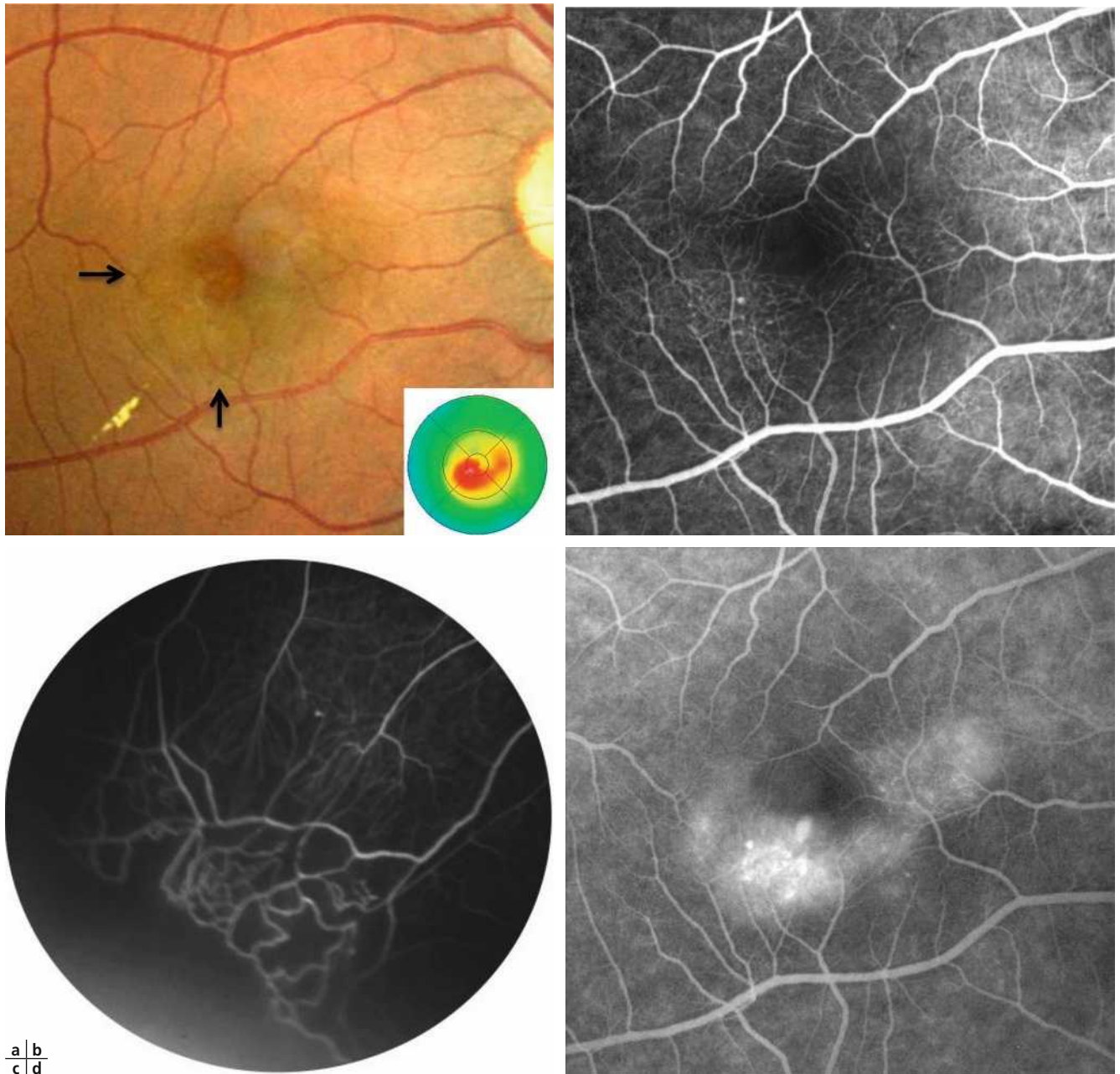


Fig. 14-34 *Télangiectasies maculaires de type 1 chez un patient de 47 ans.*

Cliché en couleurs (a) : les anomalies vasculaires maculaires sont visibles (flèches) et on retrouve des exsudats secs. L'OCT montre un épaissement maculaire (insert). L'angiographie à la fluorescéine permet de bien visualiser les télangiectasies sur les temps précoces (b), et des anomalies vasculaires périphériques typiques de la maladie de Coats (c). Il y a une diffusion maculaire au temps tardif et une micrologette d'œdème maculaire (d).

car peu visibles au fond d'œil et associées à une atrophie de la rétine neurosensorielle. Leur cause n'est pas connue.

■ ÉPIDÉMIOLOGIE

Deux études ont examiné la prévalence des télangiectasies maculaires de type 2 : la Beaver Dam Study qui retrouve une prévalence de 0,1 % [5] et la Melbourne Collaborative Cohort Study qui retrouve une prévalence de 0,0045 à 0,022 % [6].

■ PHYSIOPATHOLOGIE

Il existe probablement une susceptibilité génétique aux télangiectasies maculaires de type 2, mais aucun gène n'a pour le

moment été identifié. Dans l'étude MacTel, il a été mis en évidence un taux élevé de diabète (28 %) et d'HTA (52 %) [7]. La pathogénie des télangiectasies maculaires de type 2 est mal connue. L'hypothèse communément admise a longtemps été une atteinte des capillaires maculaires. Cependant, celle-ci n'explique pas de manière satisfaisante l'atrophie progressive de la rétine neurosensorielle. Une autre hypothèse est la dégénérescence des cellules de Müller, conduisant à la mort des photorécepteurs. Il y a de nombreux indices anatomopathologiques et fonctionnels en faveur de cette dernière. Il n'est donc pas clairement identifié si ce sont les anomalies vasculaires qui sont la cause de la mort des photorécepteurs ou si les anomalies vasculaires sont la conséquence d'un dysfonctionnement des cellules neurales ou des cellules gliales.

■ CLASSIFICATION (tableau 14-6)

La classification de Gass et Blodi [1], basée sur l'analyse du fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine, est peu utilisée en pratique clinique.

■ ASPECT CLINIQUE, EXPLORATIONS

Les télangiectasies maculaires de type 2 se manifestent sur le plan clinique par une baisse de l'AV bilatérale vers 50–60 ans (âge moyen 56 ans). Le signe le plus précoce est la perte de l'hypo-fluorescence centrale sur les clichés en autofluorescence, liée à la perte en pigment maculaire. L'examen du fond d'œil retrouve un croissant clair (perte de la transparence rétinienne) en temporal de la macula. Cet aspect est particulièrement bien visible sur le cliché en lumière bleue. Parfois on retrouve également des petits points blancs réfringents localisés dans les couches rétinienne les plus internes. Les télangiectasies sont moins visibles que dans les télangiectasies maculaires de type 1. Habituellement, le diamètre des vaisseaux maculaires a tendance à diminuer au fur et à

mesure qu'ils se rapprochent de la fovéa. Dans les télangiectasies maculaires de type 2, on retrouve une veinule maculaire dilatée qui plonge dans le réseau vasculaire profond. L'angiographie à la fluorescéine permet de bien visualiser les anomalies vasculaires, en particulier aux temps précoces. Au cours de la séquence angiographique et aux temps tardifs, on observe une diffusion du colorant à partir de celles-ci. Elles commencent habituellement en temporal de la macula puis vont avoir tendance à s'étendre à l'ensemble de la circonférence maculaire au cours de l'évolution. L'OCT est également utile au diagnostic. Les signes observés en OCT sont maintenant bien identifiés [12, 13] : kystes intrarétiniens, de taille variable et pouvant se localiser dans l'ensemble des couches rétinienne (fig. 14-35), et interruption de la ligne des photorécepteurs et de la couche nucléaire externe (fig. 14-36). L'épaisseur rétinienne est normale ou diminuée. La diffusion observée en angiographie à la fluorescéine ne correspond pas à un OMC ou à un DSR. Le plus probable est que cette diffusion soit responsable d'un œdème diffus, entraînant un discret épaissement d'une

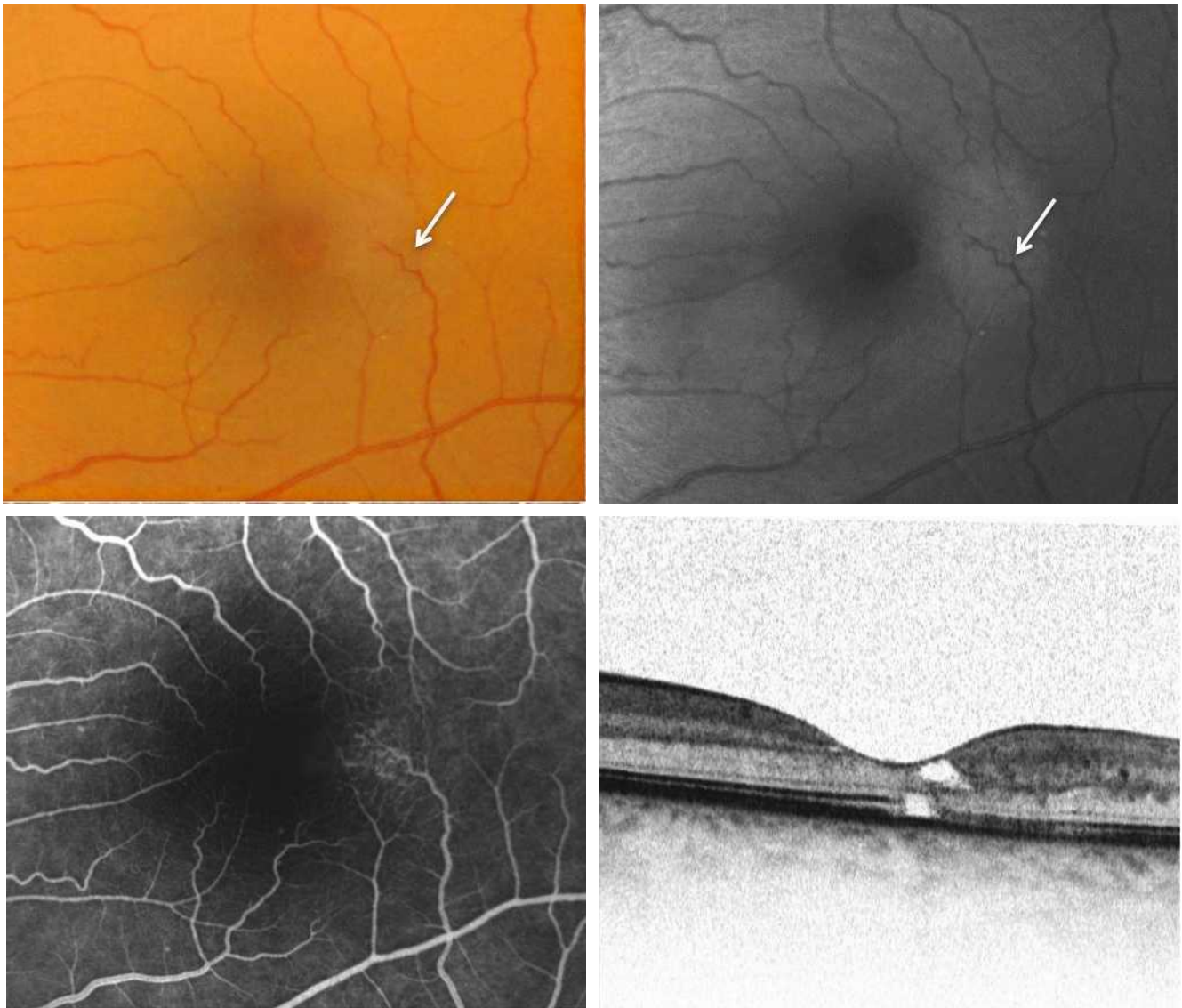


Fig. 14-35 Œil gauche d'une patiente de 67 ans, présentant des télangiectasies maculaires de type 2 de forme peu évoluée.

Cliché en couleurs (a) et cliché en lumière bleue (b) : diminution de la transparence rétinienne en temporal de la fovéa. On visualise une veinule dilatée dans l'aire maculaire qui semble plonger dans la rétine (flèche). Les télangiectasies sont révélées par les temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine (c). L'OCT (d) montre des kystes intrarétiniens localisés dans les couches externes et internes. On note également une irrégularité de la couche ellipsoïde et des couches rétinienne externes en temporal de la fovéa.

a | b
c | d

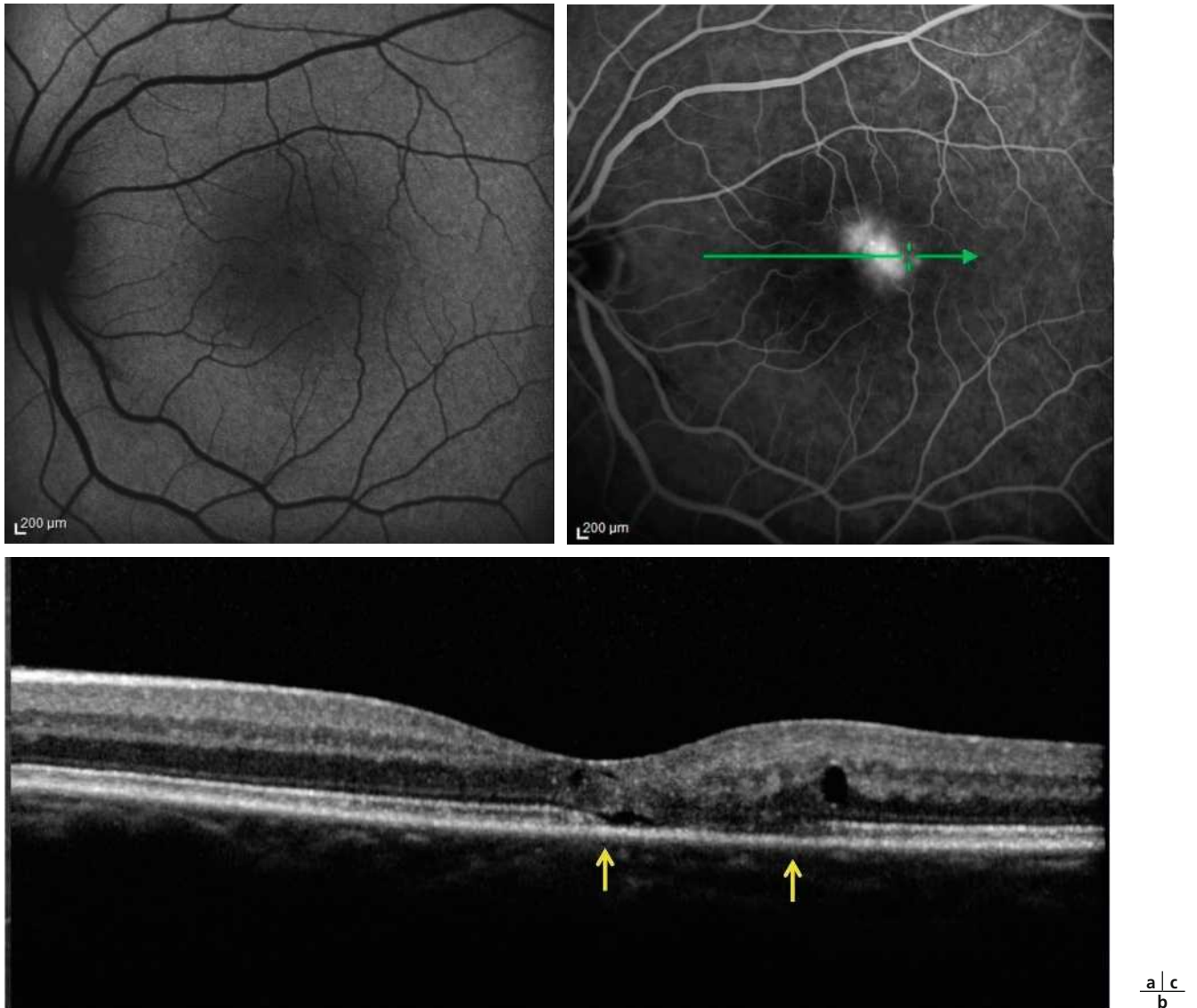


Fig. 14-36 Téliangiectasies maculaires de type 2.

Autofluorescence (a) : aspect anormalement clair de la fovéa, correspondant à la perte du pigment xanthophyllé. L'OCT révèle une large rupture de la couche ellipsoïde (b : flèches) et une quasi-disparition des couches rétinienne externes. La diffusion observée en angiographie à la fluorescéine (c) ne correspond pas à une augmentation de l'épaisseur rétinienne.

réтина atrophique. La micropérimétrie permet de mieux corréliser les anomalies fonctionnelles et les anomalies anatomiques, en particulier celles observées en OCT. On retrouve une hyposensibilité au niveau des zones de rupture de la couche ellipsoïde. En revanche, la sensibilité est préservée en regard des kystes localisés au niveau des couches externes [14].

En angiographie OCT, on retrouve une raréfaction aussi bien du réseau superficiel que du réseau profond maculaire dès les stades précoces. Aux stades plus évolués, on retrouve une prolifération de vaisseaux anormaux au niveau des couches rétinienne externes habituellement avasculaire [15]. Il semblerait que cette prolifération soit corrélée à la zone de rupture de la couche ellipsoïde, elle-même secondaire à la mort ou au dysfonctionnement des cellules de Müller.

■ HISTOIRE NATURELLE

L'évolution se fait vers une majoration de l'atrophie rétinienne et une prolifération d'un réseau de vaisseaux dilatés dans la macula.

On voit parfois apparaître une accumulation de pigment en périfovéolaire (fig. 14-37). Dans les téliangiectasies maculaires de type 2, l'acuité visuelle est habituellement longtemps préservée (20/40 en moyenne dans l'étude MacTel à l'inclusion) [7]. La vision centrale peut se dégrader progressivement du fait de l'atrophie maculaire. Dans de rares cas (14 % pour Gass et Blodi et 2 % dans l'étude MacTel) [1, 7], une baisse rapide et marquée de l'acuité peut survenir du fait de l'apparition d'un néovaisseau. Il s'agit de prolifération intrarétinienne, sans composante choroïdienne. Ces néovaisseaux sont le plus souvent localisés en temporal de la macula. Ils sont associés à une exsudation intra- et sous-rétinienne (OMC, DSR et exsudats secs) et des hémorragies rétinienne (fig. 14-38 et 14-39).

■ TRAITEMENT

Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans les téliangiectasies maculaires de type 2. La photocoagulation au laser thermique est inefficace [7] et risque d'aggraver l'atrophie

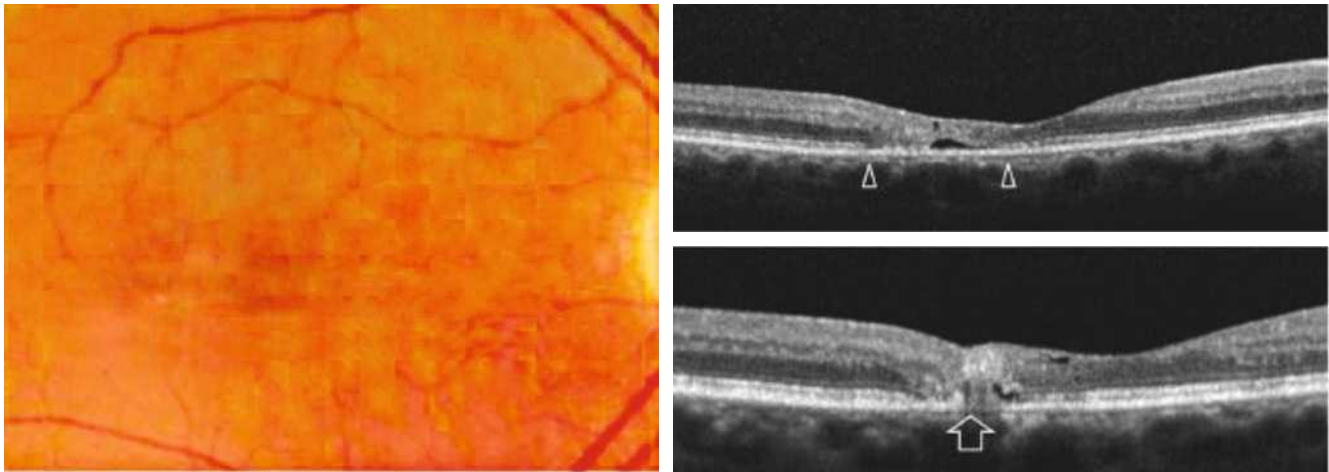


Fig. 14-37 *Télangiectasies maculaires de type 2.*

Cas d'une forme très atrophique avec migration pigmentaire, bien visible sur le cliché en couleurs (a). Les coupes radiales de l'OCT permettent de mettre en évidence une large rupture de la couche ellipsoïde (b, flèches). Le pigment est localisé au niveau des couches internes et entraîne un effet masque des structures sous-jacentes (c, flèche).

a | b
c

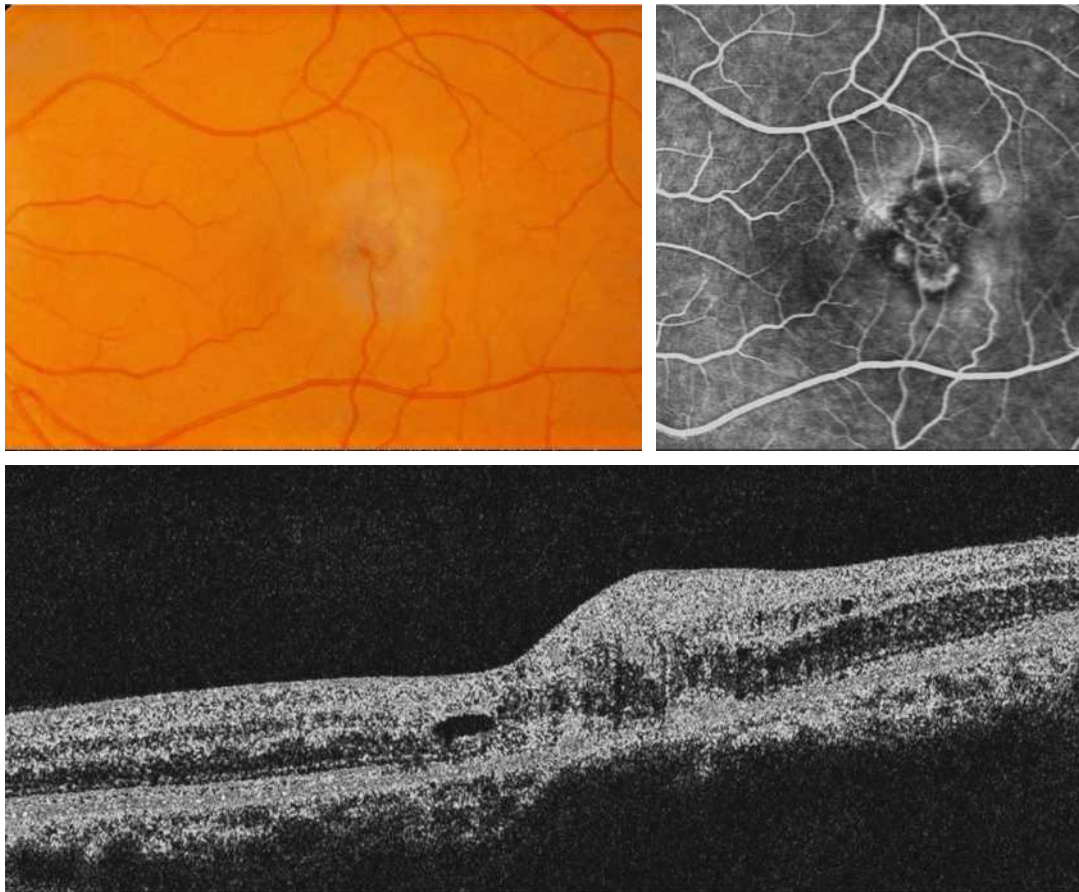


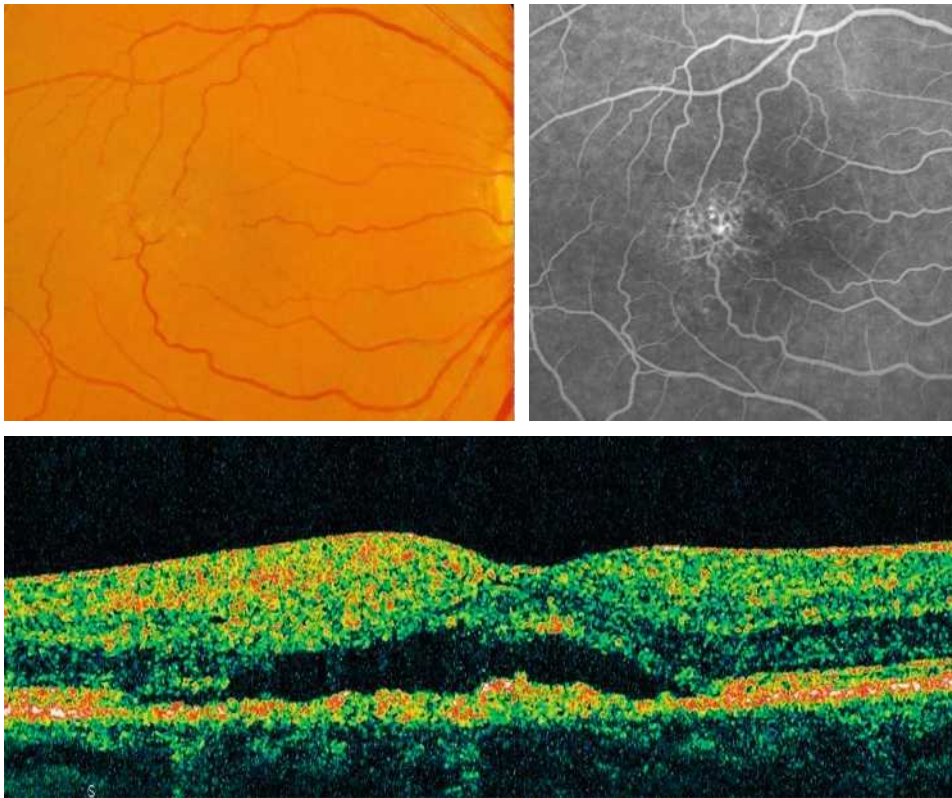
Fig. 14-38 *Télangiectasies maculaires de type 2 compliquées de néovaisseau intrarétinien.*

Cliché en couleurs (a) : veinule dilatée en temporal de la macula plongeant dans une lésion grisâtre correspondant à la membrane néovasculaire. On note également la présence d'une petite hémorragie. Le lacis néovasculaire est bien visible sur les temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine (b). On observe un épaississement rétinien en regard du néovaisseau sur la coupe horizontale de l'OCT (c). Le néovaisseau correspond à une lésion hyperréfléctive localisée au-dessus de l'épithélium pigmentaire. Il n'y a pas d'effraction de l'épithélium pigmentaire.

a | b
c

rétinienne. La PDT à la vertéporfine (Visudyne®) et les IVT d'anti-VEGF n'ont pas non plus donné de bons résultats [16, 17]. Dans la majorité des cas, la meilleure conduite à tenir est donc l'abstention thérapeutique et la surveillance. Un traitement neuropro-

tecteur est actuellement en cours d'évaluation [18]. En cas de survenue d'un néovaisseau choroïdien, les traitements anti-VEGF (bévacizumab) pourraient permettre une certaine stabilisation de l'évolution [19].



a | b
c

Fig. 14-39 *Télangiectasies maculaires de type 2 associées à un décollement séreux rétinien.*

Cliché en couleurs (a) : diminution de la transparence rétinienne en temporal de la fovéa et veinule maculaire dilatée plongeant dans la rétine. L'angiographie à la fluorescéine révèle les télangiectasies (b). Sur la coupe horizontale de l'OCT (c), on retrouve un décollement séreux rétinien.

Télangiectasies maculaires de type 3

Les télangiectasies maculaires de type 3 s'accompagnent d'une importante baisse de l'acuité visuelle. Cette forme est extrêmement rare. Dans ce groupe, les télangiectasies sont associées à un élargissement de la zone avasculaire centrale du fait de l'oblitération de capillaires maculaires et d'un OMC (fig. 14-40). L'évolution est de très mauvais pronostic. L'acuité visuelle est en général très altérée au moment du diagnostic. Le principal diagnostic différentiel est la rétinopathie d'irradiation (fig. 14-41).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Gass JD, Blodi BA. Idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis. Update of classification and follow-up study. *Ophthalmology* 1993 ; 100 : 1536-46.
- [2] Yannuzzi LA, Bardal AM, Freund KB, et al. Idiopathic macular telangiectasia. *Arch Ophthalmol* 2006 ; 124 : 450-60.
- [3] Chopdar A. Retinal telangiectasis in adults : fluorescein angiographic findings and treatment by argon laser. *Br J Ophthalmol* 1978 ; 62 : 243-50.
- [4] Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JJ, et al. Current management of Coats disease. *Surv Ophthalmol* 2014 ; 59 : 30-46.
- [5] Klein R, Blodi BA, Meuer SM, et al. The prevalence of macular telangiectasia type 2 in the Beaver Dam eye study. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 150 : 55-62.
- [6] Aung KZ, Wickremasinghe SS, Makeyeva G, et al. The prevalence estimates of macular telangiectasia type 2 : the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Retina* 2010 ; 30 : 473-8.
- [7] Clemons TE, Gillies MC, Chew EY, et al. Baseline characteristics of participants in the natural history study of macular telangiectasia (MacTel) MacTel Project Report No. 2. *Ophthalmic Epidemiol* 2010 ; 17 : 66-73.

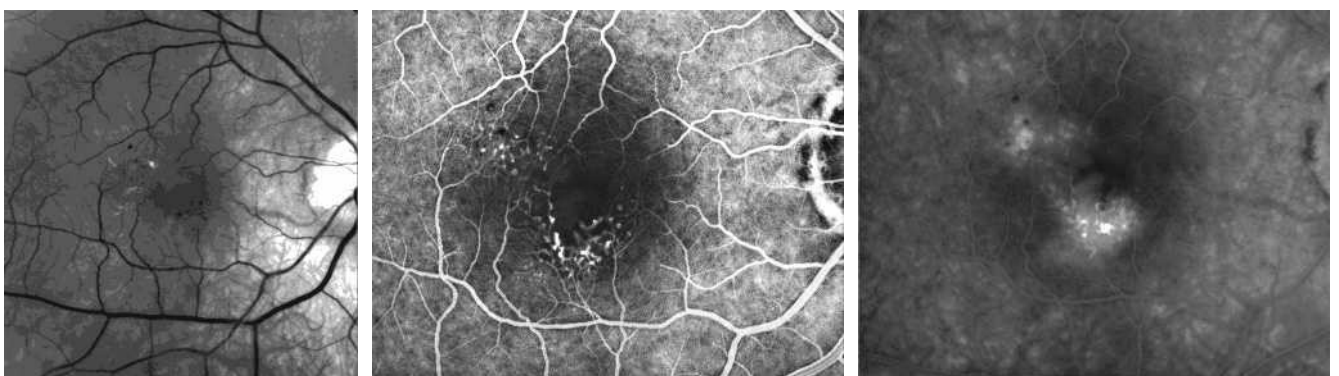


Fig. 14-40 *Télangiectasies maculaires de type 3 chez une patiente de 63 ans.*

Les anomalies vasculaires sont visibles sur le cliché anérythro. On retrouve également des exsudats (a). L'angiographie à la fluorescéine révèle les télangiectasies et les zones de non-perfusion capillaire sur les temps précoces (b). Sur les temps tardifs, on note le remplissage d'un œdème maculaire cystoïde (c).

a | b | c

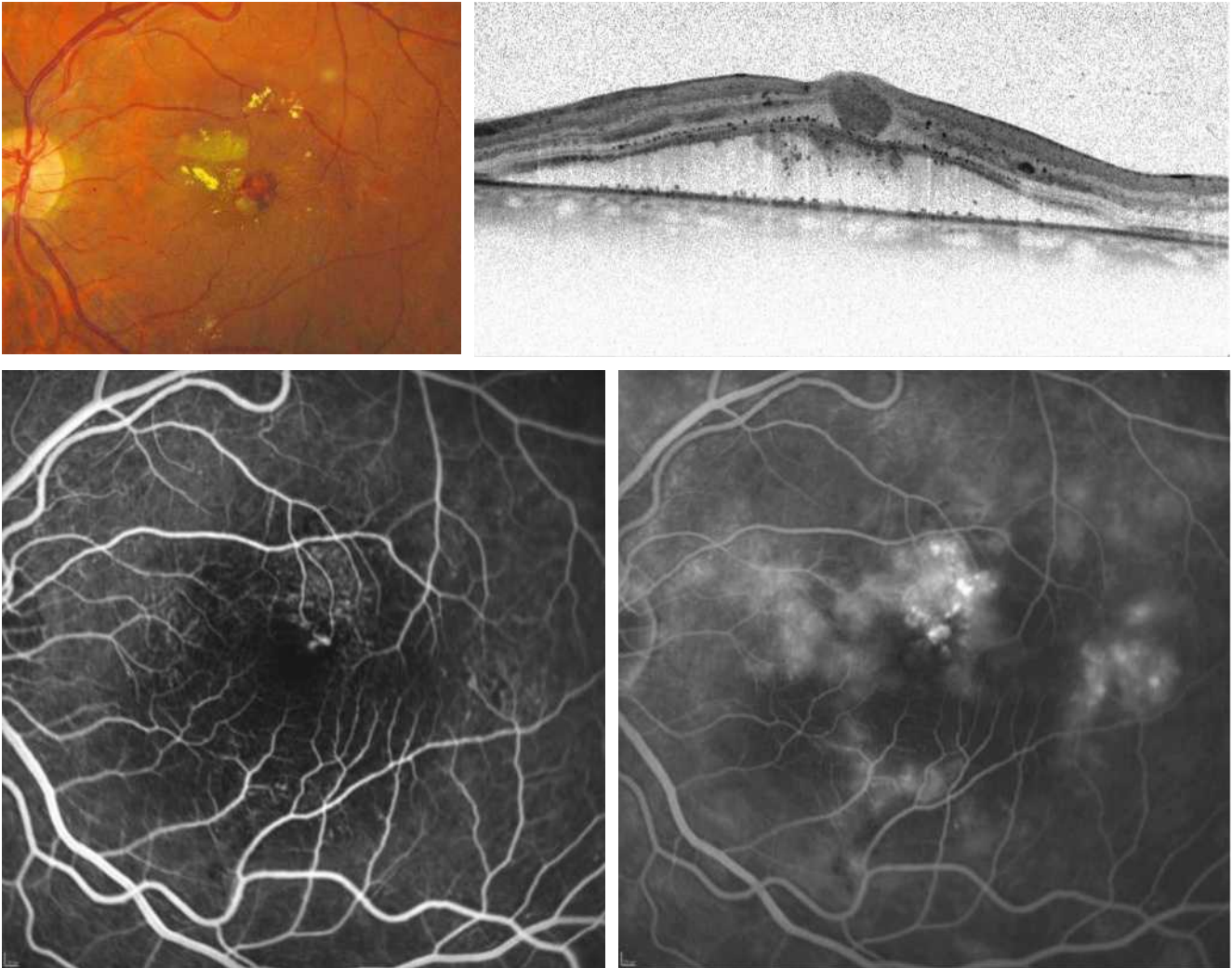


Fig. 14-41 Rétinopathie d'irradiation chez un patient de 35 ans ayant été traité par radiothérapie pour une tumeur cérébrale à deux reprises, 5 et 15 ans auparavant. a | b
c | d

Cliché en couleurs (a) : hémorragie maculaire et exsudats lipidiques. La coupe radiaire horizontale de l'OCT montre un décollement séreux rétinien et une logette d'OMC centrale (b). Le contenu de cette logette est hyper-réfléctif. Les temps précoces de l'angiographie à la fluorescéine révèlent la présence de télangiectasies maculaires qui diffusent aux temps tardifs (c, d).

[8] Yannuzzi LA, Bardal A, Freund KB, et al. Idiopathic macular telangiectasia. Arch Ophthalmol 2006 ; 124 : 450-60.
 [9] Gass JD, Blodi BA. Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis : update of classification and follow-up study. Ophthalmology 1993 ; 100 : 1536-46.
 [10] Coats G. Forms or retinal disease with massive exudation. Lond Ophthalm Hosp Rep 1908 ; 525 : 440-525.
 [11] Leber T. Über eine durch Vorkommen multipler Miliaraneurysmen charakterisierte Form von Retinaldegeneration. Graefes Arch Ophthalmol 1912 ; 8.
 [12] Gaudric A, Ducos de Lahitte G, Cohen SY, et al. Optical coherence tomography in group 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. Arch Ophthalmol 1960 2006 ; 124 : 1410-9.
 [13] Paunescu LA, Ko TH, Duker JS, et al. Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis : new findings by ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Ophthalmology 2006 ; 113 : 48-57.
 [14] Charbel Issa P, Helb HM, Holz FG, Scholl HPN, MacTel Study Group. Correlation of macular function with retinal thickness in nonproliferative type 2 idiopathic macular telangiectasia. Am J Ophthalmol 2008 ; 145 : 169-75.

[15] Gaudric A, Krivosic V, Tadayoni R. Outer retina capillary invasion and ellipsoid zone loss in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomography angiography. Retina 2015 ; 35 : 2300-6.
 [16] De Lahitte GD, Cohen SY, Gaudric A. Lack of apparent short-term benefit of photodynamic therapy in bilateral, acquired, parafoveal telangiectasis without subretinal neovascularization. Am J Ophthalmol 2004 ; 138 : 892-4.
 [17] Charbel Issa P, Finger RP, Holz FG, Scholl HPN. Eighteen-month follow-up of intravitreal bevacizumab in type 2 idiopathic macular telangiectasia. Br J Ophthalmol 2008 ; 92 : 941-5.
 [18] Chew EY, Clemons TE, Peto T, et al. Ciliary neurotrophic factor for macular telangiectasia type 2 : results from a phase 1 safety trial. Am J Ophthalmol 2015 ; 159 : 659-66.
 [19] Kovach JL, Rosenfeld PJ. Bevacizumab (avastin) therapy for idiopathic macular telangiectasia type II. Retina 2009 ; 29 : 27-32.

6 – CHORIORÉTINOPATHIE SÉREUSE CENTRALE ET DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE CYSTOÏDE

S. MREJEN

L'essentiel

- ▶ La présence de kystes intrarétiniens est une complication fréquente de la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) chronique.
- ▶ L'apparition des kystes n'est pas liée à une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne mais semble plutôt liée à la chronicité des signes exsudatifs et à un certain degré d'atrophie de la rétine externe, d'où l'appellation de « dégénérescence maculaire cystoïde » (DMC).
- ▶ La dégénérescence maculaire cystoïde se localise préférentiellement en inter-papillo-maculaire. Elle semble atteindre la fovéa dans plus de la moitié des cas et est alors associée à un mauvais pronostic visuel.
- ▶ Les kystes intrarétiniens sont à considérer comme des signes exsudatifs de la CRSC et leur présence ne modifie pas l'attitude thérapeutique dans la CRSC chronique. Cependant la résolution de ces kystes intrarétiniens ne sera pas toujours associée à une récupération visuelle lorsqu'ils sont centraux, car il peut persister une atrophie de la rétine externe.
- ▶ Le traitement par PDT demi-fluence permet une amélioration anatomique. La récupération fonctionnelle est limitée s'il existe déjà une atrophie de la rétine externe.

La chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) est caractérisée par des décollements séreux de la rétine et de l'épithélium pigmentaire (EP) rétinien liés à une exsudation d'origine choroïdienne à travers des points de fuite au niveau de l'EP. C'est une rétinopathie qui atteint habituellement l'homme jeune mais peut se présenter à tout âge avec une grande variabilité phénotypique. C'est la quatrième rétinopathie non chirurgicale la plus fréquente après la DMLA, la rétinopathie diabétique et les occlusions veineuses rétinienne [1]. La physiopathologie reste incomplètement élucidée.

Il est classique de distinguer deux phénotypes principaux : les CRSC aiguë et chronique. Le critère de définition de la CRSC chronique, bien que débattu et arbitraire, est une durée de plus de 4 à 6 mois. Au sein des formes chroniques, la forme diffuse de la maladie est appelée « épithéliopathie rétinienne diffuse ». La CRSC chronique a un pronostic visuel plus réservé que la CRSC aiguë, et atteint typiquement des sujets plus âgés avec un sex-ratio homme/femme moins élevé [2].

Bien que les signes exsudatifs soient habituellement sous-rétiniens, des kystes intrarétiniens ont été décrits dans la CRSC chronique [3, 4], habituellement après une longue évolution de la maladie [5]. La présence de cavités kystiques intrarétiniennes dans la CRSC est un signe de chronicité et de mauvais pronostic. Elle doit aussi faire éliminer certains diagnostics différentiels, en particulier des néovaisseaux choroïdiens liés à la DMLA, une vasculopathie polypoidale choroïdienne ou une maculopathie associée à une fossette colobomateuse.

(9/36 yeux) [7], et jusqu'à 71 % (29/40 yeux) [8]. La prévalence de ces signes exsudatifs intrarétiniens varie avec la durée d'évolution de la maladie et sa sévérité, ce qui pourrait expliquer la grande variabilité de sa survenue selon les populations évaluées. La première description des kystes intrarétiniens dans la CRSC concernait huit yeux de sept patients ayant une acuité visuelle inférieure à 1/10 et ces kystes étaient tous de distribution maculaire [3]. Dans cette étude, la durée des signes exsudatifs sous-rétiniens variait de 3,5 à 34 ans et les auteurs considéraient que c'était un signe de mauvais pronostic [3]. Les auteurs ont choisi le terme de « dégénérescence maculaire cystoïde » et non d'« œdème maculaire cystoïde » car les cavités visualisées en OCT ne s'imprègnent pas de colorant en angiographie à la fluorescéine (fig. 14-42). Plus tard, Piccolino et al. ont proposé de renommer cette entité « dégénérescence cystoïde du pôle postérieur », car ces kystes intrarétiniens présentent une étendue et une localisation variables, avec une distribution souvent extrafovéolaire et compatible avec une bonne acuité visuelle (fig. 14-43) [4]. La localisation la plus fréquente est plutôt la région inter-papillo-maculaire (fig. 14-43), dans environ deux tiers des cas, suivie de la région supéromaculaire puis inférieure et temporale [4]. La fovéa peut être atteinte dans plus de la moitié des cas [4]. Dans tous les yeux évalués avec une dégénérescence cystoïde du pôle postérieur et une acuité visuelle supérieure à 5/10, les kystes intrarétiniens étaient strictement extrafovéolaires [4].

■ FACTEURS DE RISQUE DE DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE CYSTOÏDE

La durée de la CRSC est un facteur de risque majeur de développer une dégénérescence maculaire cystoïde (DMC), en particulier en cas de symptômes évoluant depuis plus de 5 ans. Une durée des symptômes liés à la CRSC supérieure à 10 ans, et à 15 ans semble encore plus fortement corrélée au risque de survenue de DMC. Des facteurs de risque systémiques tels que la prise de corticoïdes systémiques et locaux, la présence de fibrose sous-rétinienne ou de larges cicatrices

I Diagnostic

■ PRÉVALENCE ET DISTRIBUTION DES KYSTES INTRARÉTINIENS

La prévalence des kystes intrarétiniens dans la CRSC chronique varie beaucoup selon les études et les populations de patients évaluées et a été retrouvée égale à 10,5 % (4/38 yeux) [6], 25 %

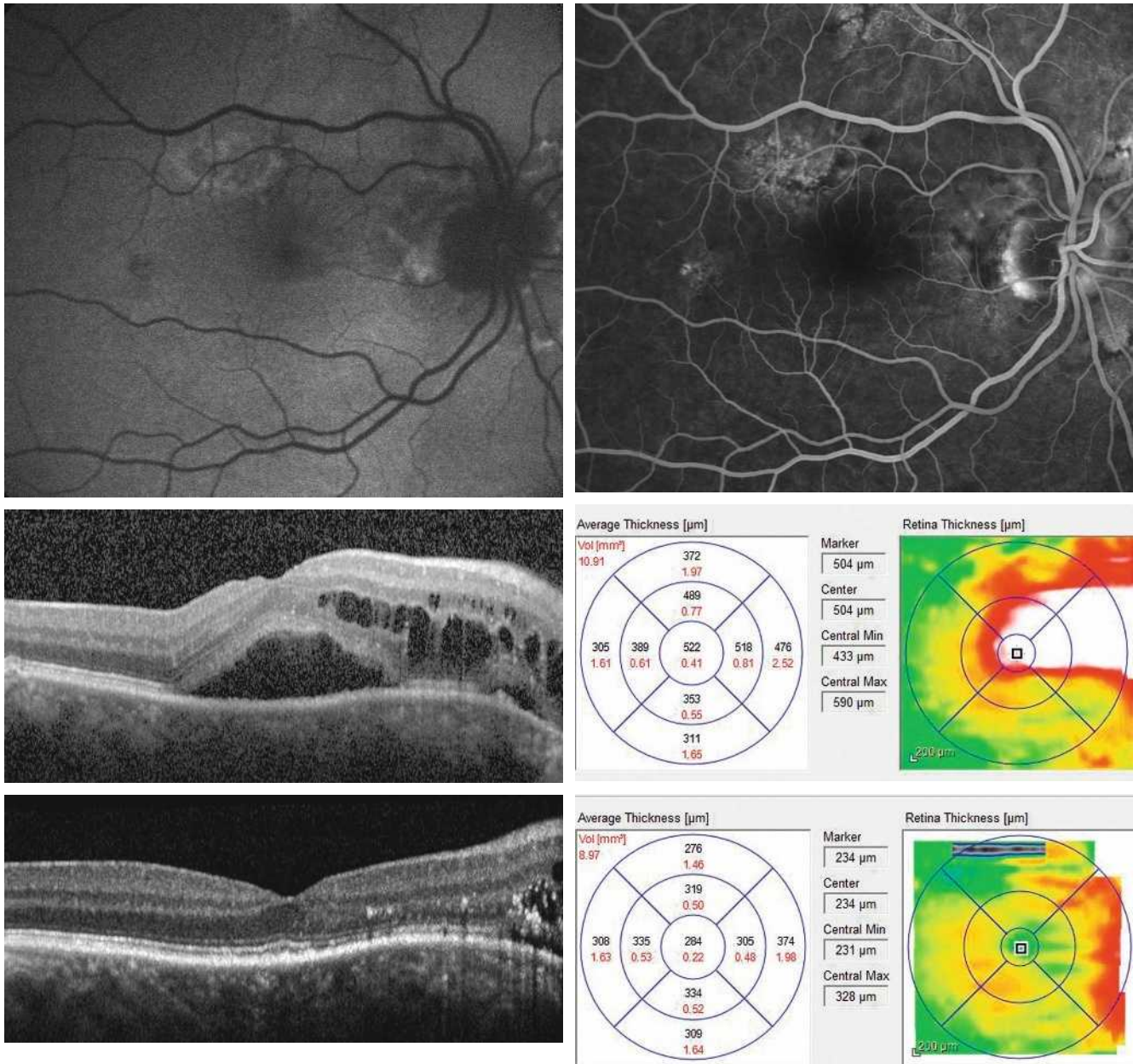


Fig. 14-42 Homme de 54 ans, avec CRSC chronique bilatérale, présentant une baisse de vision à 4/10 à l'œil droit depuis 4 mois. a | b
c | d
e | f
 Le cliché en autofluorescence (a) montre des altérations diffuses de l'EP maculaire. Le cliché à 2 minutes de l'angiographie à la fluorescéine (b) ne montre pas d'OMC central ni de diffusion anormale à partir des vaisseaux rétiniens, mais des plages d'hyperfluorescence diffuses mal limitées, correspondant aux zones de décompensation de l'EP. La coupe horizontale fovéolaire d'OCT (c) montre un décollement séreux rétinien central associé à une dégénérescence maculaire cystoïde, dont les kystes sont principalement localisés au niveau de la rétine externe. La cartographie de l'épaisseur maculaire en OCT (d) montre la distribution des signes exsudatifs prédominant en inter-papillo-maculaire et maculaire. Trois mois après une séance de PDT demi-fluence, la coupe horizontale fovéolaire d'OCT (e) et la cartographie (f) montrent la résolution des signes exsudatifs intra- et sous-rétiniens centraux, même s'il persiste en péripapillaire. Cette amélioration anatomique est corrélée à une amélioration visuelle à 8/10.

de laser thermique ont été mis en évidence par l'analyse univariée d'une série de 51 patients atteints de CRSC chronique dont 24 ont développé une DMC [5]. Cependant, l'analyse multivariée n'a retrouvé que deux facteurs de risque indépendants de survenue de DMC : une durée des symptômes supérieure à 5 ans et la présence de fibrose sous-rétinienne [5]. L'âge, le sexe et l'hypertension artérielle ne semblaient pas associés à la survenue de DMC [5].

■ EXAMEN DU FOND D'ŒIL

À l'examen du fond d'œil, l'œdème intrarétinien n'est détectable cliniquement que dans environ la moitié des cas [3]. Tous

les yeux évalués semblent présenter des altérations diffuses de l'EP (fig. 14-42 et 14-43) [3, 4]. Cependant, la topographie de la dégénérescence maculaire cystoïde ne correspond pas toujours à celle des altérations de l'EP (fig. 14-42 et 14-43) [4]. On peut observer des plages d'hypopigmentation et/ou d'hyperpigmentation correspondant à des plages d'altérations de l'EP, mais aussi des zones blanc jaunâtre de fibrose sous-rétinienne [4]. Selon certains auteurs, la présence de kystes intrarétiniens apparaît au niveau de zones d'adhérences pathologiques entre la rétine, l'EP et la choroïde interne partiellement atrophiques.



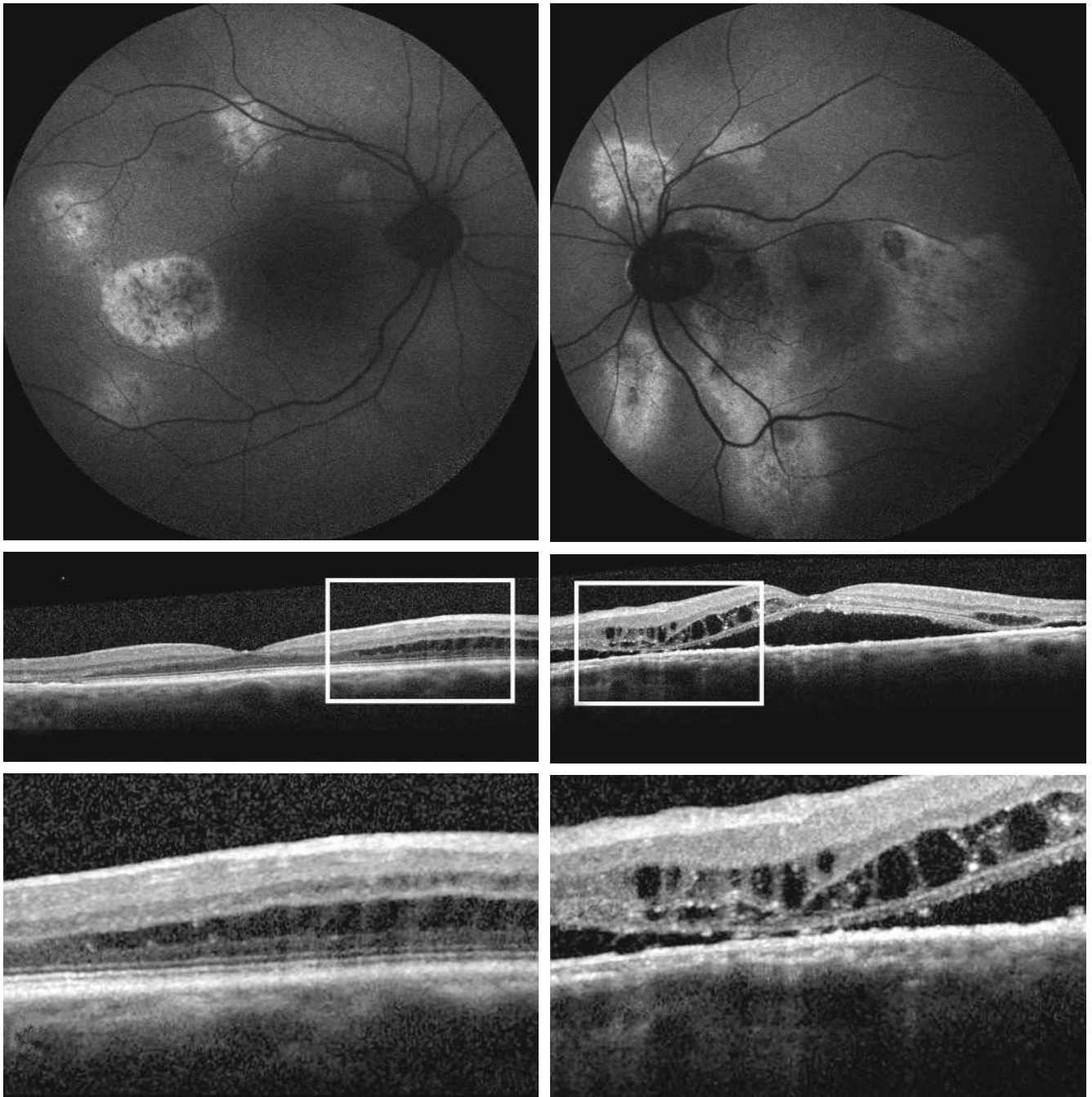


Fig. 14-43 Homme de 60 ans avec une épithéliopathie rétinienne diffuse bilatérale présentant une baisse de vision unilatérale gauche à 3/10.

a	b
c	d
e	f

Le cliché en autofluorescence (a, b) montre des altérations diffuses hyper-autofluorescentes bilatérales et deux coulées gravitationnelles à gauche. On note des altérations de l'EP hypo-autofluorescentes prédominant en interpapillomaculaire à gauche (b). Les coupes horizontales fovéolaires d'OCT (c, d) montrent une dégénérescence maculaire cystoïde (DMC) bilatérale prédominant en interpapillomaculaire. À gauche, la DMC est plus étendue et associée à un décollement séreux rétinien central. Le détail des zones encadrées en blanc (e, f) montre que les kystes prédominent au niveau de la couche nucléaire externe. Ils peuvent aussi impliquer la couche nucléaire interne (e, f) et peuvent être associés à une atrophie de la rétine externe (f) ou pas (e). Seul l'œil gauche présente une baisse d'acuité visuelle car la DMC implique la fovéa. (Remerciements au Dr Alexandra Pierru.)

Bilan d'imagerie rétinienne

■ TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE

La tomographie en cohérence optique (OCT) a facilité la première description de la dégénérescence maculaire cystoïde dans la DMLA [3], ainsi que sa caractérisation topographique [4]. Il est

classique de distinguer de larges cavités kystiques centrales avec perte de la dépression fovéolaire. Ces kystes sont principalement localisés au niveau de la rétine externe avec une relative préservation de la rétine interne, mais peuvent aussi occuper toute l'épaisseur rétinienne (fig. 14-42 et 14-43) [3, 4]. L'OCT montre des kystes intrarétiniens associés à une altération des lignes correspondant aux photorécepteurs ou à une atrophie de la rétine externe (fig. 14-43) [3]. Un décollement séreux rétinien peut y être associé au niveau soit des kystes intrarétiniens, soit adjacent (fig. 14-42 et 14-43). Ces DMC se développent volontiers dans des zones de



préalables décollements séreux rétinien chroniques avec développement d'une relative altération structurale de la rétine externe.

■ ANGIOGRAPHIE À LA FLUORESCÉINE

Les kystes intrarétiniens visualisés en OCT ne s'imprègnent pas de colorant en angiographie à la fluorescéine. Il n'y a pas d'œdème maculaire cystoïde central ni de diffusion anormale à partir des vaisseaux rétinien (voir fig. 14-42). Il peut y avoir un ou plusieurs points de fuite focaux actifs mais on retrouvera plutôt les signes angiographiques de la CRSC chronique, c'est-à-dire des plages d'hyperfluorescence diffuse mal limitées, correspondant plutôt à une décompensation plus diffuse de l'EP. Il peut y avoir une hyperfluorescence précoce sans diffusion par effet fenêtre correspondant à des plages d'atrophie de l'EP et de la rétine externe, souvent associées à ces DMC [3].

■ ANGIOGRAPHIE AU VERT D'INDOCYANINE

L'angiographie ICG permet de confirmer le diagnostic de CRSC en mettant en évidence des plages multifocales d'hyperfluorescence correspondant à une hyperperméabilité de la choroïde interne et des veines choroïdiennes dilatées et hyperfluorescentes. L'intensité de ces plages hyperfluorescentes est maximale aux temps intermédiaires et s'atténue quasi complètement aux temps tardifs, permettant d'éliminer une plaque de néovascularisation occulte. Ainsi l'angiographie ICG est-elle également essentielle pour éliminer les principaux diagnostics différentiels en cas d'œdème intrarétinien associé à la CRSC : des néovaisseaux choroïdiens liés à la DMLA ou une vasculopathie polypoïdale choroïdienne. Elle aidera aussi à mettre en évidence dans certains cas des néovaisseaux ou polypes secondaires à la CRSC chronique elle-même.

Hypothèse physiopathologique

■ LÉSIONS IRRÉVERSIBLES DE LA RÉTINE EXTERNE

La DMC dans la CRSC n'est pas liée à une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, car il n'y a pas d'anomalie angio-

graphique des vaisseaux rétinien et pas d'anomalie associée de la rétine interne en OCT. Par ailleurs, ces kystes semblent se développer dans les formes chroniques de la maladie avec une exsudation sous-rétinienne très prolongée qui peut générer une ischémie et une dégénérescence progressives de la rétine externe. Il semblerait que cet œdème soit plutôt lié à une rupture de la barrière hémato-rétinienne externe et à une infiltration passive de liquide à travers la barrière hémato-rétinienne externe lésée. La dégénérescence maculaire cystoïde semble être liée à des lésions irréversibles de la rétine externe et apparaît donc comme un facteur de mauvais pronostic visuel dès lors que la fovéa est atteinte.

■ ADHÉRENCES CHORIORÉTINIENNES PATHOLOGIQUES

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que ces kystes intrarétiniens se développaient au niveau de zones d'adhérence pathologique entre la rétine et l'EP et la choroïde interne atrophiques. Ces adhérences pathologiques peuvent se former au niveau d'une zone préalablement touchée par une exsudation fibrineuse, d'une fibrose sous-rétinienne ou au niveau de larges cicatrices de laser thermique. Ces adhérences pathologiques seraient des zones de rupture irréversible de la barrière hémato-rétinienne externe facilitant le passage de liquide d'origine choroïdienne en intrarétinien [4].

■ Diagnostic différentiel

La CRSC chronique et la DMLA néovasculaire partagent un certain nombre de signes cliniques et d'imagerie communs comme la présence de signes exsudatifs intrarétiniens, sous-rétiniens et sous l'EP, mais ont un pronostic et un traitement différents. Le tableau 14-7 précise les critères de l'examen clinique et du bilan d'imagerie qui orienteront plutôt vers un diagnostic de CRSC chronique ou de DMLA néovasculaire. De plus, la CRSC chronique peut se compliquer de vasculopathie polypoïdale ou de néovaisseaux choroïdiens secondaires [9].

Tableau 14-7 – Diagnostic différentiel entre CRSC chronique et DMLA néovasculaire.

	CRSC chronique	DMLA néovasculaire
Examen fond d'œil	Absence de <i>drusen</i>	Drusen Exsudats lipidiques Hémorragies sous-rétiniennes
Cliché en autofluorescence	Coulée gravitationnelle	Absence de coulée gravitationnelle
SD-OCT	Liquide sous-rétinien Kystes intrarétiniens Décollement de l'épithélium pigmentaire Soulèvement plat irrégulier de l'épithélium pigmentaire	Liquide sous-rétinien Kystes intrarétiniens Décollement de l'épithélium pigmentaire Soulèvement plat irrégulier de l'épithélium pigmentaire
EDI-OCT	Épaississement choroïdien Vaisseaux choroïdiens dilatés	± Amincissement choroïdien
Angiographie à la fluorescéine	Zones hyperfluorescentes mal limitées	± Zones hyperfluorescentes mal limitées (néovaisseaux de type 1) ± Lacis néovasculaire précoce (néovaisseaux de type 2)
Angiographie ICG	Temps précoces	± Lacis néovasculaire
	Temps intermédiaires	± Dilatations anévrismales polypoïdales
	Temps tardifs	Plaque hyperfluorescente

I Évolution et traitement

■ FACTEUR PRONOSTIQUE

La DMC est un facteur de mauvais pronostic visuel qui n'est généralement pas observé chez les patients qui ont pu récupérer un bon niveau d'acuité visuelle après leur première poussée [3]. Les facteurs de mauvais pronostic visuel dans la CRSC chronique incluent une atrophie de la rétine externe, une atrophie de l'EP centrale et une dégénérescence maculaire cystoïde.

■ ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

La DMC peut présenter des fluctuations, une résolution ou des récurrences spontanées, comme les signes exsudatifs sous-réiniens de la CRSC (voir fig. 14-42). Les études ont retrouvé des résultats contradictoires concernant l'évolution de la DMC après PDT à la vertéporfine. La présence de DMC a été notée comme un facteur prédictif de non-efficacité de la PDT demi-dose dans un groupe de 38 yeux de 37 patients atteints de CRSC chronique [6]. Dans cette étude, le taux de succès anatomique de la PDT demi-dose était d'environ 90 % après un suivi moyen de 14 mois. Les yeux avec DMC présentaient significativement plus de persistance et de récurrence de signes exsudatifs que ceux qui n'en présentaient pas. Le taux de succès anatomique était de 100 % pour les yeux sans DMC et 25 % pour les yeux avec DMC après un suivi moyen

de 14 mois [6]. Dans une autre étude rétrospective sur 46 yeux de 42 patients suivis 4 ans, la PDT standard a permis d'obtenir une résolution complète des signes exsudatifs dans 93,4 % des cas et une résolution complète des signes exsudatifs intrarétiniens dans la totalité des 10 cas avec DMC [10].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Wang M, Munch IC, Hasler PW, et al. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008 ; 86 : 126-45.
- [2] Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 2070-9 ; discussion 2079-80.
- [3] Iida T, Yannuzzi LA, Spaide RF, et al. Cystoid macular degeneration in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003 ; 23 : 1-7 ; quiz 137-8.
- [4] Piccolino FC, De La Longrais RR, Manca M, Cicinelli S. Posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2008 ; 28 : 1008-12.
- [5] Piccolino FC, De La Longrais RR, Manca M, et al. Risk factors for posterior cystoid retinal degeneration in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2008 ; 28 : 1146-50.
- [6] Nicolo M, Zoli D, Musolino M, Traverso CE. Association between the efficacy of half-dose photodynamic therapy with indocyanine green angiography and optical coherence tomography findings in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2012 ; 153 : 474-480 e471.
- [7] Kim YY, Flaxel CJ. Factors influencing the visual acuity of chronic central serous chorioretinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2011 ; 25 : 90-7.
- [8] Cornut PL, Quaranta-EI Maftouhi M, Mauget-Fayssse M. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy. *J Fr Ophtalmol* 2012 ; 35 : 82-7.
- [9] Fung AT, Yannuzzi LA, Freund KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2012 ; 32 : 1829-37.
- [10] Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Gomez-Ulla F, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy : a 4-year follow-up study. *Retina* 2013 ; 33 : 309-15.

7 – ŒDÈME MACULAIRE D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

L. KODJIKIAN, D. BELLOCO

L'essentiel

- L'origine médicamenteuse iatrogénique, systémique ou topique, représente une part non négligeable des causes d'œdème maculaire.
- Il est indispensable pour tout ophtalmologiste de savoir identifier ces anomalies et d'en connaître l'origine afin, d'une part, d'éviter une escalade d'exams diagnostiques et, d'autre part, de pouvoir mettre en place une démarche thérapeutique adéquate nécessitant souvent un arrêt précoce des traitements avant l'apparition d'altérations maculaires définitives.

L'origine médicamenteuse par l'administration de traitements systémiques ou locaux peut être incriminée dans la survenue d'un œdème maculaire cystoïde (OMC). L'objectif de ce sous-chapitre est de faire une revue la plus complète possible des différentes

thérapeutiques à l'origine d'un œdème maculaire et d'en décrire pour chacune : l'incidence, les hypothèses physiopathologiques, les différentes manifestations et éventuellement les possibilités de prise en charge.



Traitements systémiques responsables d'œdème maculaire

■ TAMOXIFÈNE

Le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes utilisé sous forme orale dans le cancer du sein. Un traitement pendant 5 ans par le tamoxifène est indiqué dans le cancer mammaire en présence de récepteurs hormonaux, soit comme traitement palliatif du cancer mammaire métastasé, soit comme traitement hormonal adjuvant chez des femmes atteintes d'un carcinome mammaire primitif invasif.

Plusieurs effets secondaires généraux ont été rapportés suite à l'utilisation du tamoxifène : les accidents thrombo-emboliques, l'augmentation du risque de carcinome de l'endomètre ainsi qu'une majoration des effets secondaires néfastes de la ménopause. La toxicité rétinienne après traitement par tamoxifène est rare et apparaît dans environ 1,5 % des cas à la dose recommandée de 10 à 20 mg/jour [1] pendant 5 ans, et augmente probablement avec la majoration des doses.

Cette atteinte maculaire a été décrite pour la première fois par Kaiser-Kupfer et Lippman [2] sur une série de 3 cas présentant une baisse importante de l'acuité visuelle secondaire à un œdème maculaire suite à la prise de tamoxifène. Cette atteinte était associée à des dépôts intrarétiniens réfringents et des modifications de l'épithélium pigmentaire rétinien de siège maculaire et paramaculaire (fig. 14-44).

D'autres séries ont retrouvé une toxicité rétinienne du tamoxifène. Gorin et al. [3] ont retrouvé 7 cas d'œdème maculaire après une dose faible de tamoxifène dans une série de 205 cas. Une série prospective sur 63 yeux a retrouvé 4 cas de maculopathie après dose faible de tamoxifène [4] où les auteurs décrivent les mêmes anomalies, c'est-à-dire la présence d'un œdème maculaire associé à des dépôts intrarétiniens réfringents.

Gualino et al. ont également retrouvé une toxicité après administration de tamoxifène, avec à l'OCT présence de lésions hyporéflexives intrarétiniennes, et interruption de la ligne des photorécepteurs [5], ce qui souligne également le potentiel atrophique d'un traitement par tamoxifène.

Cette donnée a été confirmée par la suite par la série de Park avec l'utilisation de *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT) haute résolution qui retrouvait des altérations kystiques de la couche nucléaire interne jusqu'à la couche ellipsoïde avec perte des photorécepteurs (fig. 14-45).

En cas d'atteinte hyporéflexive pseudo-kystique, l'angiographie à la fluorescéine ne retrouve pas de diffusion maculaire.

L'origine physiopathologique est incertaine. Le tamoxifène agirait comme un antagoniste des transporteurs du glutamate des cellules de l'épithélium pigmentaire [6], entraînant alors une surcharge de glutamate au niveau rétinien à l'origine d'un dysfonctionnement des cellules de Müller et d'une dégénérescence axonale responsable de l'atrophie et de la formation de cavités intrarétiniennes. Il s'agirait semble-t-il de cavités cystoïdes fovéolaires vides, sans véritable œdème maculaire (absence de diffusion à l'angiographie).

L'évolution est incertaine, avec persistance [7] ou résolution [8] des altérations maculaires après l'arrêt du traitement. Certaines séries ont également montré le bénéfice d'injection intravitréenne hors autorisation de mise sur le marché (AMM) d'anti-VEGF [9].

En résumé, l'atteinte ophtalmologique ne doit pas être un obstacle à l'utilisation du tamoxifène. Une évaluation ophtalmo-



Fig. 14-44 Rétinopathie au tamoxifène : présence de dépôts intrarétiniens réfringents et modifications de l'épithélium pigmentaire rétinien.

(Source : Mitra RA, Mieler F. Drug Toxicity of the posterior segment. In : Ryan SJ. Dir. *Retina*. Volume 2. 4th ed. Mosby ; 2006, chap. 108 : p. 1839-56. Reproduction autorisée.)

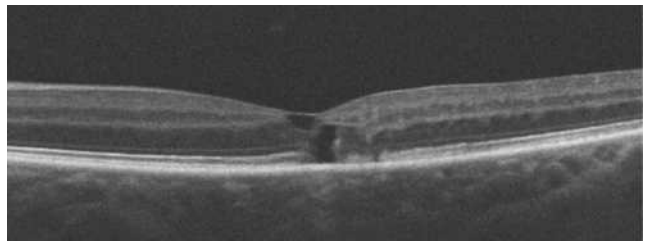


Fig. 14-45 Rétinopathie au tamoxifène, coupe SD-OCT.

Altérations kystiques de la couche nucléaire interne jusqu'à la couche ellipsoïde avec perte des photorécepteurs.

OCT : optical coherence tomography, SD : spectral domain.

(Source : Mitra RA, Mieler F. Drug Toxicity of the posterior segment. In : Ryan SJ. Dir. *Retina*. Volume 2. 4th ed. Mosby ; 2006, chap. 108 : p. 1839-56. Reproduction autorisée.)

logique lors de la mise en place du traitement associée à un suivi régulier est suffisante, sachant que l'atteinte fonctionnelle se manifeste tardivement par rapport aux premières altérations visibles à l'OCT.

■ TAXANE

Les taxanes sont une classe de diterpènes très utilisés en tant qu'agents chimiothérapeutiques. Cette classe comprend le paclitaxel (taxol) et le docétaxel (taxotère). Ils inhibent la fonction des microtubules qui est essentielle pour la division cellulaire ; les taxanes bloquent donc la division normale des cellules.

Certains cas cliniques ont souligné la présence d'une toxicité rétinienne des taxanes. Ils seraient à l'origine d'un œdème maculaire bilatéral (fig. 14-46) symptomatique, caractérisé à l'OCT par une accumulation de liquide intrarétinien prédominant au niveau de la couche plexiforme externe sans traduction angiographique [10, 11]. Murphy et al. ont décrit deux cas de toxicité maculaire au paclitaxel caractérisés par la présence de liquide intrarétinien d'évolution favorable, 3 semaines à 3 mois après l'arrêt du traitement (fig. 14-46) [11]. L'origine physiopathologique est incertaine : il s'agirait d'une toxicité directe des taxanes sur les

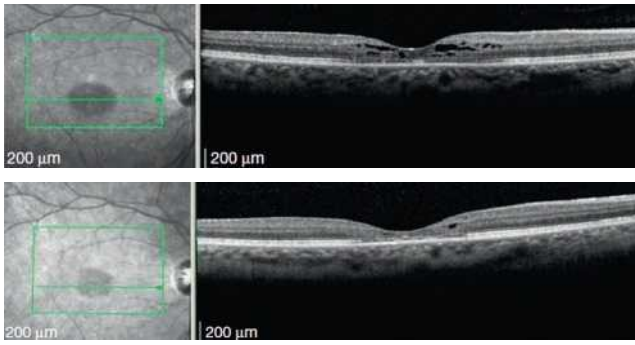


Fig. 14-46 Rétinopathie au taxane, coupe SD-OCT.
Présence de logettes d'OMC sur la coupe OCT (a). Résolution quasi totale de l'œdème à l'arrêt du traitement mais présence d'une atrophie maculaire minime (b).
(Source : Mitra RA, Mieler F. Drug Toxicity of the posterior segment. In : Ryan SJ. Dir. Retina. Volume 2. 4th ed. Mosby ; 2006, chap. 108 : p. 1839-56. Reproduction autorisée.)

cellules de Müller [12] à l'origine d'une accumulation de liquide intrarétinien. Plus récemment, une altération du fonctionnement des microtubules au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien a été décrite [13].

Des séries ont décrit l'efficacité de la prise orale d'acétazolamide associé ou non à un traitement topique par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) lorsque l'arrêt des taxanes n'était pas possible [14]. Murphy et al. ont montré l'efficacité d'une association de collyre AINS et corticoïde [11] dans la résolution de l'œdème maculaire. L'utilisation de corticoïdes par voie générale (prednisolone) ou intravitréenne (triamcinolone) n'a pas cependant montré d'efficacité dans la disparition de cet œdème maculaire.

En résumé, une évaluation ophtalmologique sera nécessaire en cas de plaintes fonctionnelles suite à la prise de taxanes. La décision thérapeutique doit alors être collégiale.

■ FINGOLIMOD

Le fingolimod (FTY720) est un médicament modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate. Initialement, le fingolimod était utilisé comme immunomodulateur après greffe rénale. L'étude pivot retrouvait un œdème maculaire à 1 an dans 1,3 % et 2,2 % pour des doses respectivement de 2,5 mg/j et 5 mg/j [15].

À ce jour, le fingolimod est un traitement recommandé pour le traitement de la sclérose en plaques. Deux essais cliniques de phase 3 ont retrouvé des altérations maculaires après un traitement au long cours oscillant de 0 à 1,6 % selon les doses et les essais [16, 17]. L'association semble être *dose dépendante*, avec un délai moyen d'apparition au-delà du 3^e mois et une *résolution spontanée* à l'arrêt du traitement. Le risque de toxicité maculaire est également majoré en cas de comorbidités associées telles qu'un terrain diabétique ou uvéitique [15]. L'origine physiopathologique serait une altération au niveau de la perméabilité vasculaire suite à la dégradation du récepteur sphingosine-1-phosphate 1.

Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge de cet œdème maculaire. Saab et al. ont décrit une résolution totale de l'œdème 2 mois après l'arrêt du traitement [18]. Liu et al. ont décrit un cas de résolution après 3 mois d'arrêt associé à un traitement par AINS topique et collyre corticoïde (prednisone 1 %) [19].

En pratique, selon les recommandations de la Food Drug Administration (FDA) américaine, il est nécessaire de faire un bilan ophtalmologique avant la mise en place d'un traitement par fingolimod puis une évaluation entre le 3^e et le 4^e mois, ou plus précocement en cas de plaintes fonctionnelles.

■ THIAZOLIDINEDIONES

Le thiazolidinedione est un antidiabétique oral qui augmente la sensibilité de l'insuline au niveau des muscles, de la graisse et du foie. Il était auparavant un traitement de seconde intention chez les diabétiques de type 2, mais a été retiré du marché français en 2011 suite aux nombreux effets secondaires systémiques.

La série de Ryan, réalisée chez 30 patients, a montré une aggravation de l'œdème maculaire après introduction du thiazolidinedione avec une incidence de 1,5 à 2,6 % [20], ainsi qu'une amélioration de l'œdème après arrêt du traitement sans laser ou injection d'anti-VEGF. La série rétrospective la plus récente sur 103 369 patients a montré une association entre le traitement par thiazolidinedione et la survenue d'un œdème maculaire après ajustement des facteurs de confusion [21]. D'autres séries n'ont cependant pas retrouvé de liens avec la survenue de l'œdème maculaire.

En conclusion, il n'est pas possible à ce jour de conclure sur le rôle du thiazolidinedione dans la survenue de l'œdème maculaire.

■ ACIDE NICOTINIQUE

L'acide nicotinique, appelé également niacine, inhibe la libération des acides gras libres à partir du tissu adipeux, ce qui pourrait contribuer à la diminution des taux de lipides sériques et de cholestérol ainsi qu'à une augmentation du *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-cholestérol).

Gass a été le premier à décrire l'existence d'une maculopathie secondaire à l'acide nicotinique. Dans une série rétrospective chez les patients traités par hypolipémiants, ceux traités par acide nicotinique ont un taux plus important de maculopathie [22]. L'incidence de maculopathie par acide nicotinique est estimée à 0,67 % [22]. Typiquement, l'œdème maculaire est cystoïde avec de nombreuses cavités cystoïdes intrarétiniennes sans diffusion à l'angiographie. D'un point de vue physiopathologique, Spirn et al. ont supposé une atteinte toxique directe de l'acide nicotinique sur la barrière hémato-rétinienne [23].

L'atteinte semble être bilatérale et se manifeste à partir d'une posologie quotidienne de 1,5 g/jour [22] avec une évolution spontanément favorable à l'arrêt du traitement.

■ INTERFÉRON

Les interférons (IFN) sont des glycoprotéines de la famille des cytokines. Ils sont, notamment, produits par les cellules du système immunitaire. Ils sont utilisés dans le traitement de maladies virales mais également en cancérologie.

La complication oculaire la plus fréquente est la rétinopathie caractérisée par des hémorragies prérétiniennes et des nodules cotonneux. Plusieurs cas de maculopathies aux interférons ont été décrits après IFN- β [24], IFN- α [24] et IFN- α pégylé [25], dans le cadre d'un traitement pour hépatite C.

Dans cinq cas sur six, l'œdème maculaire était associé à la présence d'une rétinopathie aux IFN. Le délai de survenue de l'œdème maculaire était compris entre 6 à 48 semaines après le début du traitement. Tous les patients présentaient une baisse de l'acuité visuelle. L'arrêt du traitement s'est traduit par la disparition de l'œdème dans 100 % des cas, avec récupération fonctionnelle dans 80 % des cas [25].

L'origine physiopathologique est inconnue. Le rôle de l'hypoalbuminémie et de la thrombocytopénie a été suspecté face à la disparition de l'œdème maculaire après correction de ces marqueurs biologiques dans 50 % des cas.



■ AUTRES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

La zidovudine, médicament antirétroviral, le premier utilisé pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. Elle a été reconnue comme responsable d'un œdème maculaire bilatéral chez un patient VIH, cet œdème maculaire étant réapparu après réintroduction du traitement [26].

La survenue d'un œdème maculaire a également été décrite après traitement par rifabutine [27].

L'acitrétine est un rétinoïde (dérivé de la vitamine A). Il est indiqué dans les pathologies cutanées telles que le psoriasis et peut entraîner un œdème maculaire bilatéral associé à des anomalies de l'épithélium pigmentaire [28].

D'autres thérapeutiques, comme l'imatinib (mésilate d'imatinib ou mésylate d'imatinib, médicament utilisé pour traiter certains types de cancer), le fluconazole (antifongique) ou encore le rituximab (anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20) ont été reconnus comme à l'origine d'un œdème maculaire avec disparition de cet œdème à l'arrêt du traitement.

L'anti-MEK est une nouvelle thérapie ciblée utilisée dans le traitement des métastases de mélanomes cutanés. Cette thérapie, qui vient d'obtenir une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), présente une toxicité ophtalmologique importante décrite dans plusieurs cas cliniques avec notamment apparition d'occlusion veineuse rétinienne œdémateuse ou encore des cas de DSR [29].

Enfin la *corticothérapie systémique* peut être à l'origine de chorioretinite séreuse centrale responsable d'anomalies maculaires de type principalement de DSR. Cette pathologie, liée à une hyperperméabilité de la circulation choroidienne, reste de physiopathologie encore mal connue, mais il semblerait que cette anomalie soit plus fréquente en cas de taux élevé de cortisol. Une corticothérapie systémique peut donc être à l'origine du problème ; habituellement on assiste à une amélioration des symptômes lors de la décroissance de la posologie.

Un suivi ophtalmologique semble donc nécessaire dans ces indications thérapeutiques.

I Traitements topiques

■ ANALOGUES DES PROSTAGLANDINES ET PROSTAMIDES

Les analogues des prostaglandines sont utilisés dans le traitement du glaucome. Ils permettent de diminuer la pression intra-oculaire en agissant sur la voie uvéosclérale. Les prostamides agissent également sur la voie trabéculaire. De nombreux effets secondaires sont connus après l'utilisation de ces collyres, comme l'irritation conjonctivale, la modification de la pigmentation irienne et l'hypertrichose. La survenue d'un œdème maculaire après l'utilisation de latanoprost ou bimatoprost a également été décrite dans de nombreuses publications [30, 31]. La série de Schumer, étude de phase III, retrouve une incidence d'OMC de 0,7 % après utilisation de latanoprost [30]. D'autres séries ont décrit une récurrence de l'OMC après réintroduction du latanoprost [31], œdème initialement guéri après interruption du traitement local. La série de Warwar réalisée sur 136 yeux a retrouvé une incidence de

1,2 % [32]. Cependant, dans ces séries, d'autres nombreux facteurs pouvant altérer la barrière hémato-rétinienne étaient présents comme une rupture capsulaire et une pathologie inflammatoire, rendant alors difficile d'établir une relation entre la survenue d'un œdème maculaire après utilisation de ce type de collyres. La série de Hoyng a évalué la survenue d'un œdème maculaire chez des patients traités par latanoprost sans atteinte de la barrière hémato-rétinienne, et a retrouvé une incidence minimale de 0,006 % [33]. Sur une série prospective réalisée en insu sur 145 yeux traités par latanoprost, seul un cas d'OMC a été décrit chez un patient pseudophaque sans altération de la capsule postérieure.

Ces différentes études montrent donc la très faible incidence de l'œdème maculaire après administration d'analogues des prostaglandines ou de prostamides, même si l'incidence semble légèrement plus importante en cas de rupture préalable de la barrière hémato-rétinienne. Il n'existe pas de consensus sur la démarche à mettre en place en postopératoire chez les patients traités par ces collyres, certains praticiens préférant interrompre ce traitement en cas de facteurs de risque surajoutés d'œdème maculaire.

■ ÉPINÉPHRINE

L'épinéphrine est utilisée comme un agent antiglaucomateux mais également en tant qu'agent mydriatique. La survenue d'un œdème maculaire après administration d'épinéphrine a été décrite dans plusieurs séries chez des patients aphakes. La série de Kolker [34] a rapporté l'apparition de maculopathie à l'épinéphrine caractérisée par une diffusion à l'angiographie à la fluorescéine similaire à celle du syndrome d'Irvine-Gass. Dans sa série, Thomas [35] retrouve une incidence d'œdème maculaire angiographique de 28 % après l'administration d'épinéphrine chez les patients aphakes.

Il semblerait que l'épinéphrine entraîne la sécrétion de prostaglandines endogènes favorisant la formation de l'œdème maculaire en cas de rupture de la barrière hémato-rétinienne. Ainsi, une série plus récente n'a pas retrouvé de lien entre œdème maculaire et collyre épinéphrine qu'en cas de barrière hémato-rétinienne intacte.

I Conclusion

Un résumé des différentes atteintes œdémateuses maculaires d'origine médicamenteuse est proposé dans le tableau 14-8.

L'œdème maculaire d'origine médicamenteuse représente une complication probablement sous-diagnostiquée car :

- il n'existe pas toujours de suivi ophtalmologique dans le cadre de ces traitements ;
- l'atteinte est souvent infraclinique et difficilement identifiable à l'examen du fond d'œil.

L'avènement de l'OCT facilite certainement le diagnostic de ces atteintes infracliniques. L'apparition de plaintes fonctionnelles justifie l'examen ophtalmologique pour éviter une atrophie maculaire décrite dans les suites de certains traitements. Il est également important de réaliser une déclaration de pharmacovigilance afin que ces effets indésirables ne restent pas méconnus des différents praticiens.

Tableau 14-8 – Résumé des différentes atteintes œdémateuses maculaires d'origine médicamenteuse.

Traitements	Posologie	Incidence	Différentes atteintes maculaires	Évolution
Tamoxifène	Toxicité à dose faible de 20 mg/j (posologie recommandée)	1,5 %	<ul style="list-style-type: none"> – Dépôts réfringents blanc jaunâtre, intrarétiniens, bilatéraux, couches plexiformes internes et des fibres nerveuses – Œdème maculaire cystoïde avec hyperfluorescence focale tardive à l'angiographie à la fluorescéine – Lésions pseudo-kystiques intrarétiniennes et interruption de la ligne des photorécepteurs 	<ul style="list-style-type: none"> – Résolution de l'OMC à l'arrêt du traitement – Effet variable des IVT d'anti-VEGF hors AMM – Atrophie maculaire en cas d'atteinte kystique avec altération des photorécepteurs
Taxane	Pas de données exactes Après 6 à 10 cycles de 175 mg/m ²	–	Œdème maculaire bilatéral avec liquide intrarétinien prédominant au niveau de la couche plexiforme externe à l'OCT sans diffusion angiographique	<ul style="list-style-type: none"> – Résolution de l'OMC 6 à 15 semaines à l'arrêt du traitement, dès 3 semaines en cas d'AINS topique – Disparition de l'OMC après acétazolamide per os malgré poursuite taxane – Persistance OMC malgré IVT d'anti-VEGF ou acétazolamide
Fingolimod	Toxicité à dose faible dès 0,5 mg/j	1,3 à 2,2 %	<ul style="list-style-type: none"> – Œdème maculaire bilatéral avec liquide intrarétinien prédominant au niveau de la couche plexiforme externe à l'OCT – Diffusion maculaire à l'angiographie à la fluorescéine 	<ul style="list-style-type: none"> – Évolution favorable à l'arrêt du traitement – Certaines séries ont montré l'efficacité d'une administration topique de prednisone et/ou de kétorolac associé à l'arrêt du traitement – Rare cas de persistance malgré l'arrêt du traitement
Thiazolidinediones	Toxicité entre 1 à 8 mois à 4 mg/j	1,5 à 2,6 %	<ul style="list-style-type: none"> – Œdème maculaire bilatéral cystoïde visible au FO et à l'OCT – Diffusion maculaire à l'angiographie à la fluorescéine avec aspect pétaoloïde caractéristique aux temps tardifs 	<ul style="list-style-type: none"> – Évolution favorable à l'arrêt du traitement – Un cas d'évolution favorable après administration orale de 25 mg de spironolactone
Acide nicotinique	Dose supérieure à 1,5 g/j	0,67 %	Logettes d'OMC au niveau des couches nucléaires internes et plexiformes externes à l'OCT	Résolution de l'OMC à l'arrêt du traitement
Interféron	Après 4 à 8 semaines à fortes doses	–	Logettes d'OMC au niveau des couches nucléaires internes et plexiformes externes à l'OCT	Disparition de l'œdème maculaire mais possible persistance d'une atrophie maculaire à l'arrêt du traitement
Analogues des prostaglandines	Non applicable	0,7 à 1,2 % (0,006 % BHR intact)	<ul style="list-style-type: none"> – Œdème maculaire cystoïde – Diffusion maculaire à l'angiographie à la fluorescéine 	Pas de consensus de prise en charge car lien entre OMC et analogues de prostaglandines non établi
Épinéphrine	Non applicable	–	<ul style="list-style-type: none"> – Œdème maculaire cystoïde chez les patients aphakes – Diffusion maculaire à l'angiographie à la fluorescéine – Pas d'OMC en cas de BHR intacte 	– Pas de certitude sur le lien de causalité



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Heier J, Dragoo R, Enzenauer R, Waterhouse W. Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated tamoxifen. *Am J Ophthalmol* 1994 ; 117 : 112-3.
- [2] Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep* 1978 ; 62 : 315-20.
- [3] Gorin MB, Day R, Costantino JP, et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol* 1998 ; 125 : 493-501.
- [4] Pavlidis NA, Petris C, Briassoulis E, et al. Clear evidence that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. A prospective study of 63 patients. *Cancer* 1992 ; 69 : 2961-4.
- [5] Gualino V, Cohen SY, Delyfer MN, et al. Optical coherence tomography findings in tamoxifen retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 140 : 757-8.
- [6] Mäenpää H, Mannerström M, Toimela T, et al. Glutamate uptake is inhibited by tamoxifen and toremifene in cultured retinal pigment epithelial cells. *Pharmacol Toxicol* 2002 ; 91 : 116-22.
- [7] McKeown CA, Swartz M, Blom J, Maggiano JM. Tamoxifen retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1981 ; 65 : 177-9.
- [8] Griffiths MF. Tamoxifen retinopathy at low dosage. *Am J Ophthalmol* 1987 ; 104 : 185-6.
- [9] Bourla DH, Gonzales CR, Mango CW, et al. Intravitreal vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor therapy for tamoxifen induced macular edema. *Semin Ophthalmol* 2007 ; 22 : 87-8.
- [10] Smith SV, Benz MS, Brown DM. Cystoid macular edema secondary to albumin-bound paclitaxel therapy. *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126 : 1605-6.
- [11] Murphy CG, Walsh JB, Hudis CA, et al. Cystoid macular edema secondary to nab-paclitaxel therapy. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 684-7.
- [12] Joshi MM, Garretson BR. Paclitaxel maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2007 ; 125 : 709-10.
- [13] Ham DS, Lee JE, Kim HW, Yun IH. A case of cystoid macular edema associated with paclitaxel chemotherapy. *Korean J Ophthalmol* 2012 ; 26 : 388-90.
- [14] Meyer KM, Klink T, Ugurel S, Bröcker EB. Regression of paclitaxel-induced maculopathy with oral acetazolamide. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012 ; 250 : 463-4.
- [15] Salvadori M, Budde K, Charpentier B, et al. ; FTY720 0124 Study Group. FTY720 versus MMF with cyclosporine in de novo renal transplantation : a 1-year, randomized controlled trial in Europe and Australasia. *Am J Transpl* 2006 ; 6 : 2912-21.
- [16] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. ; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 402-15.
- [17] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. ; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 387-401.
- [18] Saab G, Almony A, Blinder KJ, et al. Reversible cystoid macular edema secondary to fingolimod in a renal transplant recipient. *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126 : 140-1.
- [19] Liu L, Cuthbertson F. Early bilateral cystoid macular oedema secondary to fingolimod in multiple sclerosis. *Case Rep Med* 2012 ; 2012 : 134636.
- [20] Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC, et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006 ; 26 : 562-70.
- [21] Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012 ; 172 : 1005-11.
- [22] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Illingworth DR. Adverse ocular effects associated with niacin therapy. *Br J Ophthalmol* 1995 ; 79 : 54-6.
- [23] Spinn MJ, Warren FA, Guyer DR, et al. Optical coherence tomography findings in nicotinic acid maculopathy. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 135 : 913-4.
- [24] Shimura M, Saito T, Yasuda K, Tamai M. Clinical course of macular edema in two cases of interferon-associated retinopathy observed by optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2005 ; 49 : 231-4.
- [25] Sheth HG, Michaelides M, Sriwardena D. Cystoid macular edema and visual loss as sequelae to interferon alpha treatment of systemic hepatitis C. *Indian J Ophthalmol* 2010 ; 58 : 147-8.
- [26] Lalonde RG, Deschênes JG, Seamone C. Zidovudine-induced macular edema. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 297-8.
- [27] Vaudaux JD, Guex-Crosier Y. Rifabutin-induced cystoid macular oedema. *J Antimicrob Chemother* 2002 ; 49 : 421-2.
- [28] Lois N, White M. Acitretin-associated maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2004 ; 122 : 928-30.
- [29] Urner Bloch U, Urner M. Transient MEK inhibitor associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 1437-41.
- [30] Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Latanoprost and cystoid macular edema : is there a causal relation ? *Curr Opin Ophthalmol* 2000 ; 11 : 94-100.
- [31] Rowe JA, Hattenhauer MG, Herman DC. Adverse side effects associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1997 ; 124 : 683-5.
- [32] Warwar RE, Bullock JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 263-8.
- [33] Hoyng PF, Rulo AH, Greve EL, et al. Fluorescein angiographic evaluation of the effect of latanoprost treatment on blood-retinal barrier integrity : a review of studies conducted on pseudophakic glaucoma patients and on phakic and aphakic monkeys. *Surv Ophthalmol* 1997 ; 41 : S83-8.
- [34] Kolker AE, Becker B. Epinephrine maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1968 ; 79 : 552-62.
- [35] Thomas JV, Gragoudas ES, Blair NP, Lapus JV. Correlation of epinephrine use and macular edema in aphakic glaucomatous. *Arch Ophthalmol* 1978 ; 96 : 625-8.

8 – ŒDÈME MACULAIRE CYSTOÏDE DE CAUSE PÉDIATRIQUE

F. METGE-GALATOIRE, R. DESPRÉAUX

L'essentiel

- La maladie de Coats se caractérise typiquement par la survenue chez un jeune garçon de télangiectasies vasculaires rétinienne le plus souvent unilatérales avec exsudation rétinienne.
- Les télangiectasies rétinienne restent souvent périphériques et l'œdème maculaire est une complication rare.
- Le principal diagnostic différentiel est le rétinoblastome.
- Le traitement au laser, parfois associé aux anti-VEGF, donne de bons résultats sur le plan anatomique.
- La baisse de vision est liée à l'atteinte maculaire ou à un décollement de rétine de mauvais pronostic.
- Le traitement d'un OMC repose souvent sur l'association d'un traitement par photocoagulation au laser et d'anti-VEGF.
- Une surveillance prolongée est nécessaire en raison de la possibilité de reprises évolutives tardives.

L'œdème maculaire cystoïde des enfants prématurés est infraclinique, bilatéral et fréquent. Il se résorbe le plus souvent spontanément et n'est pas forcément corrélé au stade de rétinopathie des prématurés (ROP). Sa présence ou non n'empêche pas le dépis-

tage de la ROP et ne modifie pas ses indications thérapeutiques. De plus, des anomalies fovéolaires persistent dans le temps, avec souvent présence d'une épaisseur fovéolaire plus importante, sans corrélation avec l'acuité visuelle.

I Maladie de Coats

Décrite au début du ^{xx}e siècle par Coats et Leber [1], la maladie de Coats se caractérise par la présence de télangiectasies vasculaires rétinienne, responsables d'une exsudation intra- et sous-rétinienne, sans signes de traction vitréorétinienne [2]. Cette pathologie concerne plus fréquemment l'enfant que l'adulte. Elle est sporadique, supposée congénitale mais sans caractère familial et affecte typiquement le garçon, de façon unilatérale [2]. Cliniquement, la maladie de Coats se présente de manière très variable en fonction de l'étendue des anomalies vasculaires : de la découverte systématique de télangiectasies asymptomatiques chez l'adulte au décollement de rétine total chez le jeune enfant lorsque l'exsudation est très importante.

■ PHYSIOPATHOLOGIE, CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE, HISTOIRE NATURELLE ET CLASSIFICATION DE LA MALADIE DE COATS

La maladie de Coats a pu être décrite dès l'âge de 3 mois et affecte les garçons plus souvent que les filles avec une sex-ratio supérieure à 3/1 ; l'atteinte est unilatérale dans plus de 75 % des cas. L'étiologie de la maladie de Coats reste aujourd'hui inconnue ; son origine génétique n'a pas été établie même si certains auteurs suspectent une mutation dans le gène en cause dans la maladie de Norrie (*NDP gene*) situé sur le chromosome Xp11.2 [3]. Le caractère unilatéral de la maladie reste inexplicé ; sa pathogénie met en cause une raréfaction présumée congénitale des péricytes et des cellules endothéliales avec pour conséquence une altération de la barrière hémato-rétinienne à l'origine de l'exsudation [4]. La raréfaction et la dilatation du lit capillaire rétinien, associées à la présence de télangiectasies et parfois de dilatations anévrismales des gros vaisseaux, en particulier artériels, sont caractéristiques de cette maladie [5]. L'accumulation progressive de matériel lipoprotéique en intra-

rétinien aboutirait à la rupture de la limitante externe et à la diffusion des exsudats et de liquide exsudatif sous la rétine pour aboutir à la constitution, dans les cas extrêmes, d'un décollement de rétine (DR) exsudatif, d'autant plus rapide et important que les anomalies vasculaires rétinienne sont étendues [2, 6].

L'âge moyen de diagnostic de la maladie se situe vers 10 ans, dans les deux premières décades de la vie le plus souvent. Un diagnostic précoce de la maladie, habituellement fait sur des signes indirects d'amblyopie (strabisme) ou de DR (leucocorie), témoigne d'une forme plus évolutive avec des anomalies vasculaires diffuses. De nombreuses études ont montré que plus le diagnostic était fait tôt, plus le tableau clinique était grave témoignant d'une forme plus évolutive de la maladie avec un risque majoré d'énucléation [2, 7–9]. Ainsi, le DR qui est le stade le plus évolué de la maladie concerne les enfants de moins de 5 ans avec un pic de fréquence avant 3 ans [2, 10, 11]. Chez l'enfant plus grand, le diagnostic pourra se faire devant une baisse d'acuité visuelle, en rapport avec l'accumulation d'exsudats au niveau de la macula, ou plus rarement la présence d'un œdème maculaire cystoïde (OMC). C'est parfois un examen systématique qui permet le diagnostic dans les formes mineures où l'exsudation n'atteint pas le pôle postérieur.

■ DIAGNOSTIC

PRÉSENTATION CLINIQUE

Les télangiectasies rétinienne (fig. 14-47) sont le plus souvent localisées dans le quadrant inférotemporal mais peuvent s'étendre à tous les quadrants et dans un tiers des cas en arrière de l'équateur. Elles n'affectent que rarement l'aire maculaire (< 5 % des cas) [2]. C'est dans ces formes postérieures qu'un œdème maculaire cystoïde peut être observé. Les exsudats, qui sont visibles tout d'abord autour des télangiectasies, s'accumulent secondairement dans l'aire maculaire et en position rétrofovéolaire (fig. 14-48),



Fig. 14-47 Volumineuses télangiectasies périphériques temporales avec présence d'hémorragies et d'exsudats.



Fig. 14-48 Gros exsudat rétrofovéolaire.

Les télangiectasies responsables de l'exsudation sont périphériques et ne sont pas directement visibles sur ce cliché centré sur le pôle postérieur.

même lorsque les télangiectasies sont périphériques, en raison de la position dos à plat maintenue de façon particulièrement prolongée chez les jeunes enfants notamment pendant le sommeil. Aucun signe inflammatoire n'est associé à la maladie (pas de Tyndall vitréen, pas d'œdème papillaire).

En angiographie (fig. 14-49), la raréfaction du lit capillaire rétinien, associée à la présence de télangiectasies plus ou moins diffusantes et à des territoires de non-perfusion périphérique, est caractéristique de la maladie. Cette absence de vascularisation périphérique supposée congénitale dans le territoire jouxtant les télangiectasies, qui donne un aspect noir de la rétine en angiographie, ne paraît pas correspondre à une ischémie rétinienne caractérisée, car il n'est jamais constaté de néovascularisation secondaire spontanée à ce niveau ; les exsudats non visibles directement en angiographie masquent le fond choroïdien. Un œdème maculaire peut être visible en particulier en présence de télangiectasies postérieures ce qui n'est pas le cas le plus fréquent ; l'OMC est donc une complication relativement rare de la maladie de Coats et concerne assez exceptionnellement le jeune enfant.

L'atteinte maculaire est mieux évaluée en OCT qui permet de faire la différence entre une fluorescence fibrovasculaire d'exsudat vieilli, associé à une atrophie maculaire (fig. 14-50) ou un œdème maculaire cystoïde. L'OCT peut également permettre la visualisation d'un DR infraclinique.

La maladie est d'autant plus évolutive que l'atteinte vasculaire est plus importante et peut aboutir à la constitution d'un décollement de rétine exsudatif qui s'étend progressivement, devient total, bulleux puis rétrocrystallinien (fig. 14-51). Un glaucome néovascularaire (GNV), secondaire au DR chronique, peut se constituer dans environ 10 % des cas [2]. Le DR peut pousser le cristallin vers l'avant et être responsable d'une hypothalémie puis d'une athalémie avec opacification cornéenne secondaire lorsque le cristallin touche la cornée. À ce stade (GNV, athalémie), l'énucléation ou l'éviscération deviennent nécessaires.

Une classification de la maladie de Coats a été proposée par Shields (encadré 14-2) [9].

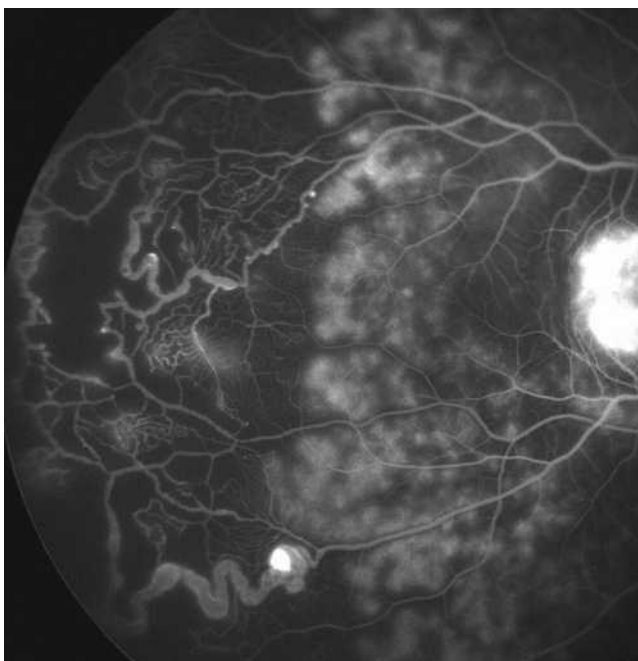


Fig. 14-49 En angiographie à la fluorescéine, on visualise les télangiectasies (dont une très volumineuse) et la raréfaction du lit capillaire rétinien.

Encadré 14-2

Classification de la maladie de Coats selon Shields [9]

- Stade 1 = télangiectasies isolées.
- Stade 2 = télangiectasies et exsudation :
 - exsudation extrafovéolaire ;
 - exsudation rétrofovéolaire.
- Stade 3 = décollement de rétine exsudatif :
 - A = décollement de rétine subtotal :
 - extramaculaire,
 - macula décollée ;
 - B = décollement de rétine total.
- Stade 4 = décollement de rétine total et glaucome.
- Stade 5 = stade terminal de la maladie.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La présence d'anomalies vasculaires associées à des exsudats doit amener à la réalisation d'une angiographie fluorescéinique ; son aspect caractéristique permet en général de poser le diagnostic. Il en est autrement lorsqu'un décollement de rétine existe car, dans ces cas, le jeune âge habituel des enfants (< 5 ans) impose d'éliminer le diagnostic de rétinoblastome par des examens d'imagerie (échographie, TDM). Dans la maladie de Coats, on ne note pas de masse tumorale et les calcifications évocatrices de rétinoblastome sont absentes.

En écho-Doppler couleur, la rétine décollée apparaît épaissie avec un débit vasculaire élevé, ce qui est inhabituel dans les décollements de rétine d'autre origine.

■ PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le pronostic visuel de la maladie de Coats est relativement bon tant que la macula est épargnée par les exsudats ; en cas de télangiectasies postérieures compliquées d'OMC, le pronostic est relativement favorable si les télangiectasies sont suffisamment éloignées du centre de la macula pour être accessibles au laser. Le pronostic bascule lorsque les exsudats, secondaires à la diffusion des anomalies vasculaires périphériques, précipitent derrière la macula ; en effet, dans cette localisation, en l'absence de traitement rapide, les exsudats ont tendance à se fibroser laissant des séquelles visuelles irréversibles.

Le pronostic visuel est également très mauvais en cas de DR exsudatif, cependant, la nécessité de traiter ces DR est justifiée par les complications trophiques qu'ils entraînent et qui peuvent nécessiter une éviscération à terme.

Le but du traitement est de réduire ou idéalement de supprimer les phénomènes exsudatifs en agissant sur les anomalies vasculaires.

CRYOTHÉRAPIE

La cryothérapie a été le traitement le plus utilisé au cours des deux dernières décennies, mais comme en témoigne la grande série rétrospective de Shields [9], le traitement au laser des télangiectasies a pris une importance progressivement croissante et est actuellement le traitement de choix tous stades confondus [12–15]. La cryothérapie est aujourd'hui utilisée en deuxième intention ou comme traitement adjuvant du laser ou de procédures chirurgicales complexes. Elle ne peut être efficace que sur une rétine non décollée.

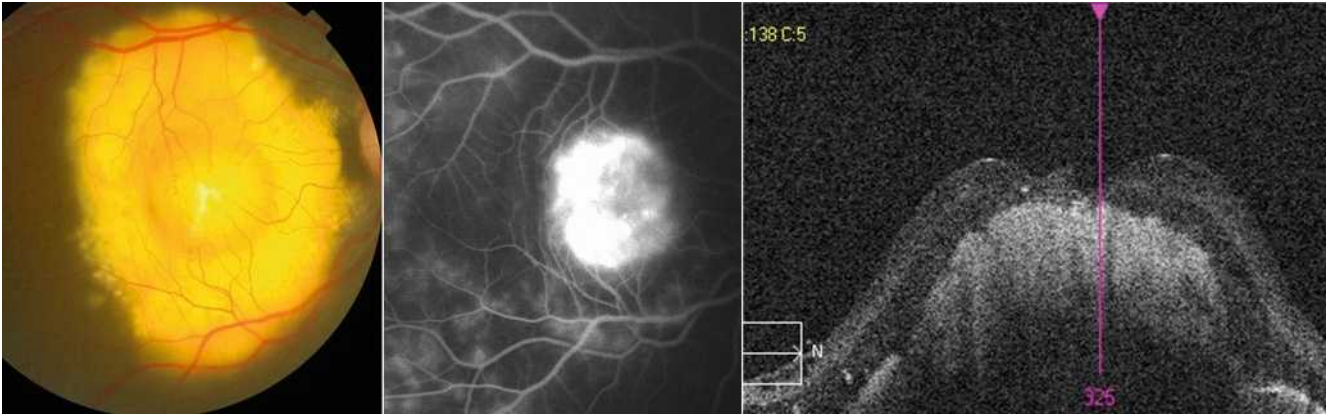


Fig. 14-50 En OCT, présence d'une fibrose sous-rétinienne avec atrophie maculaire. Pas d'OMC, car les télangiectasies sont périphériques.

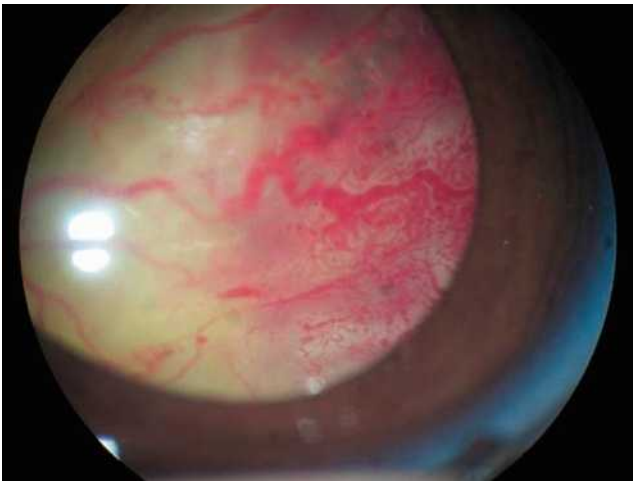


Fig. 14-51 Décollement de rétine total sur maladie de Coats. Les anomalies vasculaires sont nettement visibles. Une imagerie sera néanmoins systématique chez cet enfant de 2 ans pour éliminer formellement le diagnostic de rétinoblastome.

TRAITEMENT LASER

Le traitement laser consiste à occlure sélectivement les télangiectasies vasculaires; sa cible d'absorption est le pigment rouge de l'hémoglobine du sang circulant dans les dilatations vasculaires et il n'est pas nécessaire que la rétine soit à plat pour que le laser soit efficace sur sa cible vasculaire [13]. La longueur d'onde jaune est théoriquement la plus adaptée car très bien absorbée par le rouge pour de faibles puissances d'émission; en pratique, la longueur d'onde couramment utilisée est le vert (532 nm) du laser argon ou YAG doublé. Son absorption est très satisfaisante pour des puissances relativement peu élevées. L'utilisation du laser diode (810 nm) est également possible à des puissances légèrement supérieures en raison d'une absorption moindre [15]. L'occlusion des télangiectasies nécessite un temps d'exposition assez long de 0,5 à 2 secondes pour une puissance entraînant un blanchiment franc de la zone à occlure. Il est recommandé d'effectuer si nécessaire plusieurs photocoagulations d'un même vaisseau à quelques minutes d'intervalle pour minimiser le risque de reperméabilisation secondaire.

Il n'est théoriquement pas nécessaire de réaliser de photocoagulation rétinienne autour des télangiectasies pour traiter l'exuda-

tion car, nous l'avons vu, la rétine avasculaire n'est pas ischémique à proprement parler; cependant, l'occlusion des télangiectasies par le laser, si celles-ci sont étendues, provoque une ischémie rétinienne secondaire qui rend utile la photocoagulation rétinienne en aval des anomalies vasculaires traitées, pour éviter l'apparition d'une néovascularisation secondaire.

La résorption des exsudats et du liquide sous-rétinien en cas de DR est longue. Le résultat anatomique du traitement laser est apprécié au bout de 3 à 5 mois; un retraitement ne sera envisagé qu'après un minimum de 3 mois (fig. 14-52).

Lorsque les anomalies vasculaires sont étendues sur plus de deux quadrants, il est plus souvent nécessaire de répéter le traitement [16]; les résultats du traitement sont satisfaisants sur le plan fonctionnel dans les stades précoces de la maladie et sur le plan anatomique lorsqu'il existe un décollement de rétine. La récurrence de l'exsudation est cependant possible à long terme: elle serait de 7% à 10 ans pour Shields [2]; Shienbaum, sur une série de 13 yeux, retrouve un taux de récurrence de 33%, celle-ci survenant en moyenne 4,3 ans après le premier traitement pour un suivi global de 12,4 ans [17]. Ce risque de récurrence impose un suivi à vie pour traiter précocement les lésions responsables [2].

Peu d'articles dans la littérature traitent des résultats de la prise en charge des DR sur maladie de Coats par traitement laser; Scheffler, dans une série de 14 yeux présentant un DR partiel ou total, rapporte un succès anatomique avec réapplication rétinienne totale dans 11 cas (78%) après traitement par laser diode avec un nombre moyen de 6,2 séances de traitement par œil [15]. Dans une série rétrospective personnelle de 15 patients, le laser a pu être utilisé seul dans 7 cas (46%) avec un succès anatomique dans 6 cas (83%) et un nombre moyen de 3,3 séances de laser par œil [13]. Dans 8 cas, une chirurgie endoculaire a été associée au traitement laser. Une amélioration anatomique a été obtenue dans 12 cas (80%) et aucune énucléation n'a été à déplorer.

CHIRURGIE VITRÉORÉTINIENNE

La chirurgie est indiquée en cas d'échec du laser ou lorsque celui-ci n'est pas réalisable, comme dans certaines formes très bulleuses de décollement de rétine rétrocrystallinien où il n'est pas aisé d'atteindre les télangiectasies. Ces cas de décollements de rétine majeurs se compliquent fréquemment d'hypothalamie puis d'athalamie, exposant au risque de glaucome par fermeture de l'angle et d'opacification cornéenne. La chirurgie

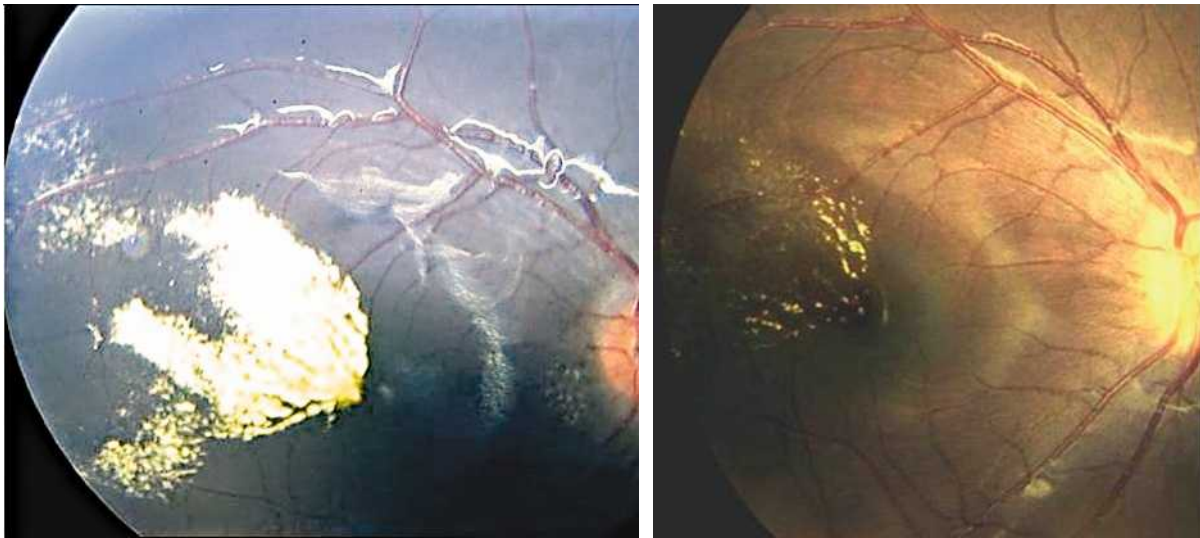


Fig. 14-52 Exsudats sous-rétiens sous-maculaires peu denses.

a. Avant traitement. b. 4 mois après 2 séances de photocoagulation au laser 532 nm (cicatrices visibles en temporal), on note une nette résorption des exsudats.

s'impose alors pour enlever le cristallin et traiter le décollement de rétine.

La procédure chirurgicale comporte l'ablation du cristallin en cas de chambre antérieure étroite, la mise en place d'une ligne d'infusion (en chambre antérieure ou en pars plicata selon le statut cristallinien), la ponction ab externo du liquide sous-rétinien puis le traitement des télangiectasies par cryoapplication ou laser. Dans certains cas, une vitrectomie associée à la mise en place d'un tamponnement interne par huile de silicone peut être nécessaire.

ANTI-VEGF

Le VEGF est impliqué dans de nombreuses pathologies mettant en jeu une rupture de la barrière hémato-rétinienne [18, 19]. Une élévation significative du taux de VEGF a été retrouvée dans la maladie de Coats. Cependant, les publications faisant état de l'utilisation d'un anti-VEGF (bêvacizumab, Avastin®) dans le traitement de la maladie de Coats [14, 20–23] portent pour la plupart sur un nombre de cas réduits. De plus, les anti-VEGF ont presque constamment été utilisés en association avec d'autres thérapies, dans des cas de gravité variable et selon des modalités différentes, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats rapportés. Seul Sigler indique une amélioration constante de l'œdème maculaire et de l'exsudation en cas d'utilisation de bêvacizumab seul, dans une série non publiée [24]. Il recommande cependant d'associer un traitement au laser aux anti-VEGF. Il est difficile, à l'heure actuelle, de tirer des conclusions sur l'efficacité réelle de ces traitements dans la maladie de Coats ; ils semblent avoir un effet synergique du laser et être un bon appoint thérapeutique, en particulier en cas d'œdème maculaire ou de glaucome néovasculaire associé.

Œdème maculaire cystoïde chez l'enfant prématuré

L'œdème maculaire cystoïde (OMC) a été décrit chez le grand prématuré pour la première fois à la fin des années 2000 [25] puis

a pu être facilement mis en évidence grâce à un OCT de type SD-OCT portable, couplé à l'ophtalmoscopie indirecte durant des examens de dépistage pour ROP [26]. L'OMC est, en effet, le plus souvent infraclinique chez le nourrisson prématuré et un examen ophtalmologique traditionnel ne permet pas son diagnostic en général.

■ CARACTÉRISTIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIE

L'OMC se révèle fréquent sur ce terrain puisqu'il est retrouvé chez 40 à 70 % des enfants prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée [25–29]. Dans ce contexte, les logettes cystoïdes apparaissent plus fréquemment dans la couche nucléaire interne et concernent plus rarement les autres couches rétinienne [26]. Cependant, tous les aspects cliniques ont été décrits, de la simple lésion cystoïde fovéolaire à l'œdème schisis-like concernant toute la surface maculaire [30]. Quand un OMC est présent, il est en règle bilatéral [28, 29].

La présence d'un OMC n'est pas clairement corrélée à l'âge gestationnel en dessous de 32 semaines d'aménorrhée ; en revanche, il semblerait que l'OMC soit exceptionnel chez l'enfant né à terme sur les rares études publiées dans cette population. En comparant une population d'enfants prématurés et d'enfants nés à terme, Vajzovic et al. [30] a retrouvé un OMC chez 72 % des prématurés (46/64) et 6 % des enfants nés à terme (3/47). De plus, l'OMC des enfants à terme consistait en quelques petites logettes sans modification significative du profil maculaire, alors qu'il était significatif avec effacement de la dépression fovéolaire chez la majorité des enfants prématurés.

La corrélation entre l'OMC et la présence d'une ROP ou son stade n'est pas non plus établie, les études étant souvent contradictoires sur ce point ; il semblerait toutefois que la majorité d'entre elles ne retrouve aucun lien entre les deux pathologies [26, 28, 29]. Certains auteurs rapportent une épaisseur centrale fovéolaire et une épaisseur des couches internes de la rétine significativement plus élevées, sans OMC, chez les enfants ayant des antécédents de ROP traitée ou non [28, 31–34]. Il est à préciser que l'utilisation des anti-VEGF n'est un facteur confondant dans aucune des études, l'analyse morphologique de la macula ayant toujours été

faite sur des populations où ils n'avaient pas été utilisés ou avant leur administration éventuelle.

■ ÉVOLUTION

L'évolution de l'OMC du prématuré se fait vers la résolution spontanée en quelques semaines en dehors de tout traitement ; Vinekar et al. ont objectivé une disparition de l'OMC dans tous les cas à 52 semaines d'aménorrhée sur une série de 19 yeux [27], mais d'autres auteurs ont rapporté sa disparition de façon beaucoup plus rapide (1 à 3 semaines après le début du dépistage) [28].

■ PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'OMC du prématuré reste obscure et pourrait rentrer dans le contexte de l'immaturation neurologique globale de ces enfants. Rothman [34] suggère d'ailleurs que sa présence pourrait être un indice péjoratif de développement neurologique et sensoriel. En effet, en comparant deux populations d'enfants prématurés porteurs d'OMC (groupe 1 de 33 yeux) ou sans OMC (groupe 2 de 22 yeux), il constate que les tests d'évaluation psychométriques, réalisés entre 18 et 24 mois d'âge corrigé, montrent des performances significativement moins bonnes sur le plan du langage et de la motricité chez les enfants du groupe 1 ; il n'existe en revanche pas de différence significative sur les performances cognitives. Par ailleurs, il n'existe pas non plus de différence entre les deux groupes concernant l'âge gestationnel, la présence ou le stade de ROP. Toutefois, l'épaisseur rétinienne mesurée en OCT reste significativement plus élevée à 24 mois dans le groupe 1, malgré la résolution de l'OMC.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Shields JA, Shields CL. Review : Coats disease: the 2001 LuEsther T. Mertz lecture. *Retina* 2002 ; 22 : 80-91.
- [2] Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases : the 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 131 : 561-71.
- [3] Black GC, Perveen R, Bonshek R, et al. Coats' disease of the retina (unilateral retinal telangiectasis) caused by somatic mutation in the NDP gene : a role for norrin in retinal angiogenesis. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 2031-5.
- [4] Sneed SR, Blodi CF, Pulido JS. Treatment of Coats' disease with the binocular indirect argon laser photocoagulator. *Arch Ophthalmol* 1989 ; 107 : 789-90.
- [5] Reese AB. Telangiectasis of the retina and Coats' disease. *Am J Ophthalmol* 1956 ; 42 : 1-8.
- [6] Chang MM, McLean IW, Merritt JC. Coats' disease : a study of 62 histologically confirmed cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1984 ; 21 : 163-8.
- [7] Cahill M, O'Keefe M, Acheson R, et al. Classification of the spectrum of Coats' disease as subtypes of idiopathic retinal telangiectasis with exudation. *Acta Ophthalmol Scand* 2001 ; 79 : 596-602.
- [8] Jones JH, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA. Coats' disease. *Int Ophthalmol Clin* 2001 ; 41 : 189-98.
- [9] Shields JA, Shields CL, Honavar SG, et al. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 131 : 572-83.
- [10] Char DH. Coats' syndrome : long term follow up. *Br J Ophthalmol* 2000 ; 84 : 37-9.
- [11] Haik BG. Advanced Coats' disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1991 ; 89 : 371-6.
- [12] Adam RS, Kertes PJ, Lam WC. Observations on the management of Coats' disease : less is more. *Br J Ophthalmol* 2007 ; 91 : 303-6.
- [13] Mrejen S, Metge F, Denion E, et al. Management of retinal detachment in Coats disease. Study of 15 cases. *Retina* 2008 ; 28 : S26-32.
- [14] Mulvihill A, Morris B. A population-based study of Coats disease in the United Kingdom II : investigation, treatment, and outcomes. *Eye* 2010 ; 24 : 1802-7.
- [15] Scheffer AC, Berrocal AM, Murray TG. Advanced Coats' disease. Management with repetitive aggressive laser ablation therapy. *Retina* 2008 ; 28 : S38-41.
- [16] Nucci P, Bandello F, Serafino M, et al. Selective photocoagulation in Coats' disease : ten year follow-up. *Eur J Ophthalmol* 2002 ; 12 : 501-5.
- [17] Shienbaum G, Tasman WS. Coats disease : a lifetime disease. *Retina* 2006 ; 26 : 422-4.
- [18] Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997 ; 46 : 1473-80.
- [19] Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003 ; 198 : 483-9.
- [20] Jun JH, Kim YC, Kim KS. Resolution of severe macular edema in adult Coats' disease with intravitreal triamcinolone and bevacizumab injection. *Korean J Ophthalmol* 2008 ; 22 : 190-3.
- [21] Kaul S, Uparkar M, Mody K, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents as an adjunct in the management of Coats' disease in children. *Indian J Ophthalmol* 2010 ; 58 : 76-8.
- [22] Lin CJ, Hwang JF, Chen YT, Chen SN. The effect of intravitreal bevacizumab in the treatment of Coats disease in children. *Retina* 2010 ; 30 : 617-22.
- [23] Sun Y, Jain A, Moshfeghi DM. Elevated vascular endothelial growth factor levels in Coats disease: rapid response to pegaptanib sodium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007 ; 245 : 1387-8.
- [24] Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JJ, et al. Current management of Coats disease. *Surv Ophthalmol* 2013 ; 59 : 30-46.
- [25] Joshi MM, Trese MT, Capone A Jr. Optical coherence tomography findings in stage 4A retinopathy of prematurity : a theory for visual variability. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 657-60.
- [26] Lee AC, Maldonado RS, Sarin N, et al. Macular features from spectral-domain optical coherence tomography as an adjunct to indirect ophthalmoscopy in retinopathy of prematurity. *Retina* 2011 ; 31 : 1470-82.
- [27] Vinekar A, Avadhani K, Sivakumar M, et al. Understanding clinically undetected macular changes in early retinopathy of prematurity on spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 2011 ; 52 : 5183-8.
- [28] Maldonado RS, O'Connell R, Ascher SB, et al. Spectral-domain optical coherence tomographic assessment of severity of cystoid macular edema in retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2012 ; 130 : 569-78.
- [29] Dubis AM, Subramaniam CD, Godara P, et al. Subclinical macular findings in infants screened for retinopathy of prematurity with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 1665-71.
- [30] Vajzovic L, Rothman AL, Tran-Viet D, et al. Delay in retinal photoreceptor development in very preterm compared to term infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015 ; 56 : 908-13.
- [31] Akerblom H, Larsson E, Eriksson U, Holmström G. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children. *Br J Ophthalmol* 2011 ; 95 : 799-803.
- [32] Ecsedy M, Szamosi A, Karko C, et al. A comparison of macular structure imaged by optical coherence tomography in preterm and full-term children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 ; 48 : 5207-11.
- [33] Recchia FM, Recchia CC. Foveal dysplasia evident by optical coherence tomography in patients with a history of retinopathy of prematurity. *Retina* 2007 ; 27 : 1221-6.
- [34] Rothman AL, Tran-Viet D, Gustafson KE, et al. Poorer neurodevelopmental outcomes associated with cystoid macular edema identified in preterm infants in the intensive care nursery. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 610-9.

Limites de l'œdème

COORDONNÉ PAR C. CREUZOT-GARCHER

1 – FOVÉOSCHISIS MYOPIQUE

F. DEVIN, E. CHBAT, C. DESCHASSE, Y. KAUFFMANN, M. PICCO

L'essentiel

- ▶ Le fovéoschisis du myope fort (FSMF) est une pathologie assez fréquente du myope fort dont l'existence n'entraîne pas nécessairement de baisse de vision.
- ▶ La plupart des FSMF sont découverts fortuitement lors d'un examen par tomographie par cohérence optique.
- ▶ L'appréciation de leur retentissement fonctionnel et la surveillance de leur évolutivité sur une durée prolongée sont indispensables.
- ▶ La prise en charge chirurgicale des formes sévères permet d'obtenir des résultats globalement favorables.

I Généralités

Le fovéoschisis du myope fort (FSMF) est une pathologie dégénérative maculaire qui conduit au développement de cavités kystiques dans les couches de la neurorétine. Il a été décrit pour la première fois en 1938 par Rochon-Duvigneaud, puis étayé en 1958 par Phillips sous la forme d'un décollement de rétine non rhégmato-gène localisé au pôle postérieur, survenant volontiers en cas de staphylome myopique [1, 2]. Cependant, le FSMF est resté longtemps sous-diagnostiqué, en raison des limitations de l'examen du fond d'œil et de l'angiographie dans le cadre des myopies dégénératives. Il aura fallu attendre 1999 et l'essor de la tomographie par cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) pour que Takano et Kishi affinent sa définition, en le caractérisant par un clivage intrarétinien en région maculaire pouvant être associé à un décollement des photorécepteurs [3].

L'incidence du FSMF est mal connue et probablement sous-estimée en raison de l'absence de signes fonctionnels chez certains patients myopes forts, n'aboutissant pas à la réalisation systématique d'un OCT [4]. Elle est ainsi très variable selon les séries, allant de 8 à 34 % [5-7].

I Physiopathologie

De nombreux éléments biomécaniques et dégénératifs contribuent à la physiopathologie du FSMF créant progressivement étirement, dissociation des couches rétinienne avec des phases d'aggravation plus ou moins rapides. Outre son apport pour le diagnostic des FSMF, l'OCT a contribué à une meilleure compréhension de sa physiopathologie. Le FSMF est une forme particulière des syndromes tractionnels maculaires. Dans la myopie forte, la rétine se trouve dans une situation particulièrement instable, étirée et distendue par des forces opposées. Une étude de Vanderbeek et al. en 2012 visant à identifier les différents types de tractions exercées sur la rétine du myope fort a relevé quatre mécanismes intriqués : un détachement vitréen périfovéal postérieur ; une non-conformité de la membrane limitante interne (MLI) native ; une membrane épitrétiennne (MER) ; une couche vitréenne corticale résiduelle après le détachement vitréen postérieur [8]. D'autres auteurs ont évoqué l'implication d'éléments intrinsèques à la rétine amincie avec une MLI tendue et des artérioles rétinienne raccourcies. D'une façon schématique, on identifie :

– une traction tangentielle, considérée comme passive, faisant intervenir les MER, la rigidité de la MLI et les tractions exercées par les vaisseaux eux-mêmes :

– les MER exercent une composante tractionnelle maculaire participant à la formation d'un FSMF. Leur fréquence est de l'ordre de 30 % en cas de FSMF, fréquence plus élevée que chez les yeux myopes sans FSMF [6],

– la rigidité de la MLI serait favorisée par la prolifération de fibres de collagène et de débris cellulaires à sa surface. En OCT, cette rigidité se manifeste par un décollement de la MLI par rapport aux couches rétinienne plus profondes [9, 10],

– enfin la composante vasculaire serait exercée principalement par les artérioles rétinienne devenues rigides, qui apparaissent sous la forme de microplis horizontaux en OCT. Ces microplis forment de petits épaissements rétinien focaux au niveau de la rétine interne, avec un aspect de rétine tendue entre deux [6]. Cet aspect OCT persiste même après la chirurgie maculaire, les vaisseaux rétinien étant moins à même de se réappliquer avec le reste de la rétine. Leur incidence est ainsi très variable, selon la réalisation ou non d'une vitrectomie avec pelage de la MLI, allant de 2,9 à 60 % [11, 12] ;

– une traction antéropostérieure centripète, considérée elle aussi comme passive, constituée par le staphylome postérieur et l'allongement scléral progressif, qui a tendance à emporter la rétine externe. Cette ectasie postérieure augmente graduellement avec l'âge et l'allongement axial du globe oculaire [3, 7]. L'apparition d'un staphylome se fait en général vers 40 ans et augmente sensiblement les contraintes mécaniques sur la rétine, en induisant des changements anatomiques dans l'interface vitréomaculaire aboutissant au développement d'un schisis (fig. 15-1a) pouvant évoluer vers un trou maculaire (fig. 15-1b) ;

– une traction antéropostérieure centripète, dite active, exercée par les adhérences vitréomaculaires [6, 7]. Ces tractions vitréomaculaires semblent d'autant plus fréquentes chez le myope fort que la hyaloïde postérieure est souvent très adhérente chez ces patients. La persistance de plages adhérentes de cortex vitréen postérieur est très fréquemment retrouvée en cours de vitrectomie. Ces constatations peropératoires permettent de redresser de faux diagnostics cliniques de décollement postérieur du vitré posés en préopératoire. La contraction du cortex vitréen est à l'origine d'un déplacement vers l'avant de la rétine [13, 14]. La présence d'une MER renforce l'adhésion vitréomaculaire et s'oppose au détachement spontané du vitré et de la hyaloïde postérieure, majorant la traction antérieure et aggravant la prolifération fibrocellulaire et la contraction.

Dans une étude de Bando et al., des fibres de collagène et des débris cellulaires ont été identifiés à la surface interne de la MLI exfoliée des yeux avec FSMF dans 70 % des cas [10]. Ces cellules

synthétisent des fibres de collagène initiant une réponse proliférative sur la MLI. Celle-ci, rigidifiée, majore la traction statique tangentielle et antérieure s'opposant à l'adaptation rétinienne sur le staphylome postérieur et contribue au développement du FSMF et son évolution vers un trou maculaire.

I Clinique

Les FSMF présentent une symptomatologie très variable. Ils peuvent être asymptomatiques (du fait de la dégénérescence myopique choroïdienne sous-jacente) ou être à l'origine d'une baisse d'acuité visuelle et/ou de métamorphopsies. Ces signes fonctionnels ne sont de loin pas pathognomoniques du FSMF, plusieurs pathologies isolées ou associées à la myopie pouvant en être responsables : amblyopie, atrophie choroïdienne, rupture de la membrane de Bruch ou encore néovaisseaux sous-rétiniens (fig. 15-1c) [6].

Le fovéoschisis affecte 9 à 20 % des yeux myopes avec staphylome [15]. Le FSMF touche classiquement le myope fort connu, avec une prédominance féminine. Le patient signale une baisse visuelle progressive sur plusieurs mois voire années. Les métamorphopsies sont généralement présentes et identifiées par le patient qui, cependant, éprouve des difficultés à préciser la date d'apparition des symptômes. La vision de loin est en général naturellement limitée, en raison de la myopie forte, et reste longtemps peu modifiée. La lecture sans addition excessive devient plus « fatigante » avec une perte progressive du plaisir de lire. La lecture de très près, sans correction, n'a qu'une valeur anecdotique ne permettant qu'un déchiffrement et sous-évalue l'atteinte maculaire réelle. Le motif de consultation peut également être secondaire à une complication inaugurale, comme un scotome central brutal par apparition d'un trou maculaire ou d'un décollement de rétine du pôle postérieur. L'absence d'hémorragie sous-rétinienne ou d'une pigmentation sous-rétinienne, suspecte de néovascularisation choroïdienne, est un élément négatif important bien que les deux pathologies puissent être associées. La liquéfaction et la synérèse du vitré sont fréquentes. La visualisation d'un anneau de Weiss n'affirme jamais un décollement postérieur du vitré chez le myope fort. Dans la très grande majorité des cas, la hyaloïde postérieure, ou la hyaloïde postérieure schisque, est adhérente au pôle postérieur chez le myope fort. Curieusement dans cette pathologie dégénérative maculaire du myope fort, les lésions rhéogénétiques périphériques sont assez rares malgré la myopie forte.

Le diagnostic de FSMF reste difficile à porter par simple examen du fond d'œil. En effet, une vision nette et claire de l'interface vitréorétinienne est généralement impossible en raison de la

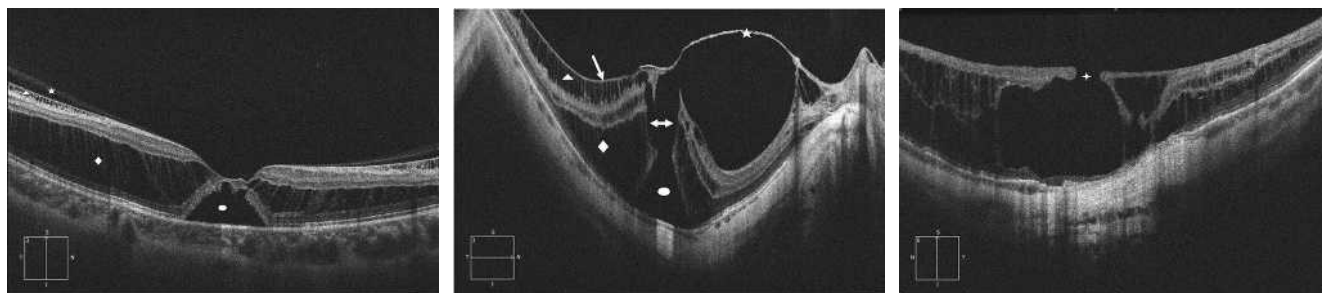


Fig. 15-1 Fovéoschisis myopiques compliqués : de décollement sévère rétinien fovéolaire (a) ; d'un DSR et d'un trou maculaire de pleine épaisseur (b) ; de trou maculaire lamellaire et atrophie choroïdienne postérieure (c).

Étoile : hyaloïde postérieure ; flèche : membrane limitante interne ; triangle : schisis dans la couche des cellules ganglionnaires ; losange : schisis dans la rétine externe ; ovale : décollement sévère rétinien ; croix : trou maculaire lamellaire ; flèche double : trou maculaire de pleine épaisseur.



déformation secondaire au staphylome, d'un trouble des milieux ou encore de l'absence d'uniformité de l'épithélium pigmentaire maculaire sous-jacent. Seuls les stades avancés sont facilement décelables au fond d'œil, lorsque la neurorétine est décollée de manière étendue, ou quand un trou maculaire associé ou non à un décollement de rétine postérieur s'est déjà développé [6].

I Paraclinique

À l'instar de la biomicroscopie, les rétinothographies, l'angiographie et l'échographie en mode B ne sont que peu contributives au diagnostic positif de forme modérée de FSMF [6].

Comme l'avait démontré Gallemore, l'OCT est l'outil le plus sensible pour porter le diagnostic de FSMF. Il permet de visualiser les dissociations caractéristiques des couches rétinienne et d'écarter certains diagnostics différentiels de baisse d'acuité visuelle dans un contexte de myopies dégénératives [16].

En OCT, le FSMF atteint l'ensemble des couches de la rétine. Il se présente classiquement sous la forme d'une rétine épaissie en région maculaire, secondaire à un clivage entre la rétine externe fine, flexible et plutôt hyporéfléctive, et la rétine interne plus épaisse, rigide et hyper-réfléctive. Au sein de cette rétine schisique, il existe un espace hyporéfléctif, reliant la rétine interne à la rétine externe, associé à un aspect de colonnes tissulaires correspondant vraisemblablement aux cellules de Müller résiduelles (fig. 15-2). D'autres signes peuvent être visibles tels que des logettes d'œdème intrarétinien ou des trous lamellaires (fig. 15-3) [7, 17].

Plusieurs stades évolutifs ont été décrits. Initialement, le FSMF se présente comme un rétinosischis pur au sein des couches nucléaires et plexiformes externes. Le retentissement fonctionnel est souvent modeste. Des acuités visuelles de l'ordre de 0,3 à 0,6 sont habituelles en l'absence d'autres anomalies maculaires. Par la suite, lorsque les forces tractionnelles exercées sur la rétine l'empêchent de se conformer à la configuration du staphylome, un décollement du neuro-épithélium fovéolaire peut apparaître. C'est à ce stade qu'une baisse d'acuité visuelle franche peut être perçue par le patient. Dans les stades plus avancés, un trou maculaire par amincissement extrême des couches externes de la fovéa, voire un décollement de rétine peuvent survenir [17].

Parmi les images OCT souvent spectaculaires, certaines sont fréquentes dans le FSMF : les images de stratifications multiples pré-

réiniennes correspondent à plusieurs entités histologiques avec des schisis de la MLI, des MER plus ou moins clivées et des schisis de la hyaloïde postérieure. Dans les FSMF, la rétine externe peut paraître longtemps respectée expliquant la discordance entre une fonction visuelle relativement conservée et des déstructurations sévères de la rétine interne. Certaines altérations discrètes de la rétine externe sont à rechercher en *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT). Le *cotton ball sign* (fig. 15-4) décrit par Tsunoda et al. se définit par une région ronde ou diffuse hyper-réfléctive au centre de la fovéa entre la ligne des segments internes et latéral (portion ellipsoïde) et les terminaisons des photorécepteurs [18].

Au stade précoce du FSMF, une petite quantité de liquide sous-rétinien peut être détectée en SD-OCT, plus ou moins associée à une rupture de la rétine neurosensorielle et à une MER en plus de la traction vitréomaculaire [19, 20]. Il est ainsi possible de suivre les changements architecturaux dans les couches rétinienne au cours de la progression de la myopie axiale et de l'étirement du globe. En SD-OCT, la vacuolisation intrarétinienne est retrouvée dans 49,5 % des yeux myopes forts, alors que leur incidence en ophtalmoscopie n'est que de 24,4 % [21]. Le *swept-source* OCT permettrait de mieux voir les structures rétinocoroïdiennes, le vitréoschisis et le schisis périphérique. La morphologie du FSMF peut être classée en deux types : avec ou sans détachement fovéolaire, selon les forces d'adhésion cellulaire, plus ou moins affaiblies entre les cellules de la rétine neurosensorielle et le niveau d'atrophie de la rétine.

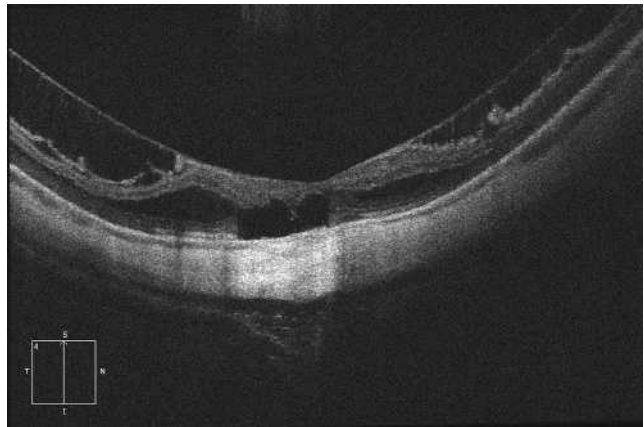


Fig. 15-3 Fovéoschisis myopique compliqué d'une ouverture de la rétine externe (trou maculaire externe).

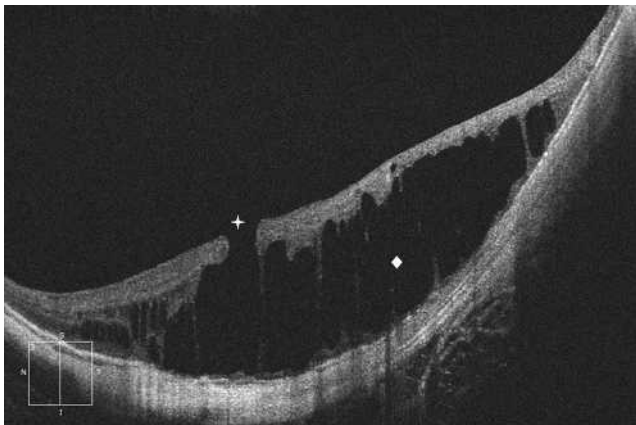


Fig. 15-2 Fovéoschisis myopique sans décollement fovéolaire avec un rétinosischis externe et trou maculaire lamellaire. Losange : schisis dans la rétine externe ; croix : trou maculaire lamellaire.

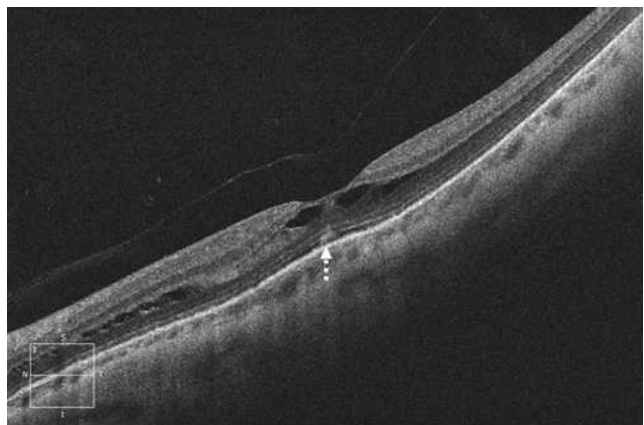


Fig. 15-4 Fovéoschisis myopique rétinien non compliqué avec aspect de coton ball en OCT. Flèche en pointillé : trou maculaire de la rétine externe.

À partir de ces éléments, il convient de distinguer deux présentations différentes de FSMF avec des implications thérapeutiques différentes :

- le FSMF isolé, sans décollement de la couche des photorécepteurs ou trou maculaire. Le retentissement fonctionnel est souvent modeste, le patient conserve son acuité de lecture sans addition excessive. Des acuités visuelles de 20/30 à 20/60 sont habituelles en l'absence d'autres atteintes liées à la myopie forte. L'association d'un staphylome postérieur conditionne l'évolutivité. Son absence est un facteur de stabilité qui peut être très prolongé, tandis que sa présence et sa sévérité sont deux éléments de mauvais pronostic qui oriente vers une aggravation prévisible ;

- le FSMF compliqué soit d'un décollement de la couche des photorécepteurs, soit d'une ouverture isolée de la couche des photorécepteurs (trou maculaire de la rétine externe) ou d'un trou maculaire de pleine épaisseur, soit par association de ces formes. L'apparition d'un décollement de la couche des photorécepteurs plus fréquemment retrouvé dans les yeux avec staphylome postérieur et/ou atrophie choriorétinienne (fig. 15-5) est très souvent symptomatique s'accompagnant d'une baisse visuelle perçue par le patient. En cas de vision centrale déjà détériorée, il peut toutefois être asymptomatique. Ce décollement constituerait un facteur de risque non négligeable d'apparition d'un trou maculaire secondaire (fig. 15-1b).

Dans la plupart des cas ne seront considérées que les baisses d'acuité visuelle rendant la lecture difficile voire impossible avec une addition conforme à l'âge. Les indications opératoires, tant que cette acuité autorise un vrai Parinaud 4, sont exceptionnelles. La situation de l'œil adelphe est importante mais une vision très basse de celui-ci ne doit pas faire écarter une option chirurgicale utile. L'association d'un FSMF à un décollement séreux rétrofovéolaire de la couche des photorécepteurs doit inciter à considérer une chirurgie avant que n'apparaisse un trou maculaire de pleine épaisseur. La présence d'un trou maculaire compliquant un FSMF justifie dans la plupart des cas une chirurgie.

Une biométrie ultrasonique en mode A ou B permet de conforter la sévérité de la myopie axiale en particulier chez le pseudophaque. Des longueurs axiales supérieures à 33 mm doivent être documentées avant une éventuelle indication chirurgicale, afin que l'instrumentation adaptée soit disponible (longueur de pince suffisante).

Si l'angiographie à la fluorescéine n'a pas d'intérêt dans le diagnostic positif du FSMF, elle peut être utile dans les cas litigieux. Dans certains cas de suspicion de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires

du myope fort, en particulier s'il existe une pigmentation sous-rétinienne ou des pétéchies hémorragiques postérieures, cet examen précisera l'activité néovasculaire. L'association FSMF et néovaisseaux choroïdiens actifs modifie l'approche thérapeutique et complète l'information éclairée du patient et de l'ophtalmologiste référent.

I Traitement

Le traitement de choix du FSMF est la vitrectomie permettant de lever toutes les contraintes tractionnelles exercées sur la macula, afin qu'elle puisse retrouver une morphologie moins altérée en épousant la forme du staphylome. Il n'y a pas actuellement de consensus sur les indications chirurgicales. Le traitement du FSMF n'est jamais une urgence (sauf en cas de décollement rétinien étendu), la rétine d'un myope fort semblant paradoxalement capable de supporter des contraintes qui seraient intolérables chez les non-myopes. En l'absence d'autres complications maculaires, il est licite d'en poser l'indication chirurgicale lorsqu'il existe une aggravation fonctionnelle documentée sur plusieurs mois ou une aggravation anatomique majeure (augmentation de la hauteur du FSMF ; apparition d'un décollement fovéolaire, d'un trou maculaire ou d'un décollement de rétine) [17, 22, 23].

■ TECHNIQUE CHIRURGICALE

Dans un premier temps opératoire, un décollement complet et soigneux de la hyaloïde postérieure doit être réalisé. Les résidus du cortex vitréen peuvent être identifiés à l'aide de l'acétonide de triamcinolone et retirés en exerçant des mouvements de traction tangentielle. Dans un second temps, toute MER présente est disséquée [11]. Le pelage de la MLI reste actuellement sujet à controverse et délicate en raison de la mauvaise visibilité et des conditions opératoires. Spaide et Fisher estiment qu'il augmenterait le risque de développer un trou maculaire en postopératoire pour ces yeux ayant déjà une fovéa des plus fines [14]. D'autres auteurs en proposent le pelage en dedans des arcades vasculaires sur deux à trois diamètres papillaires, soit en première intention, soit après échec d'une première chirurgie, en faisant valoir son rôle non négligeable dans la physiopathologie du FSMF. Ce geste est actuellement facilité par l'usage de colorants vitaux tel le bleu de Coomassie (*Brilliant Blue G*) [11, 12]. Plus récemment, des auteurs japonais ont proposé un pelage de la limitante épargnant la fovéa sans jamais atteindre le bord de celle-ci. Cette technique limite la traction exercée par la MLI et ainsi le risque d'arrachage de la rétine lors du passage en pont au-dessus du toit fragile de la rétine schisique [24]. Pour certains, un tamponnement par gaz peut être effectué associé au maintien du patient en position « bulle » pendant la semaine suivant l'intervention [11, 23]. Son indication est discutée au cas par cas. Indiqué en cas de trou maculaire idiopathique associé, le tamponnement n'est pas indispensable pour permettre une réapplication d'un FSMF associé ou non à un décollement séreux rétrofovéolaire et/ou une rupture de la rétine externe. Pour certains, il augmenterait même l'incidence de trou maculaire secondaire [25].

Plusieurs complications postopératoires peuvent survenir, comme l'accélération rapide d'une cataracte, le développement d'une atrophie choriorétinienne ou l'apparition d'un trou maculaire ou d'un décollement de rétine [17, 22, 23].

Le standard idéal doit permettre de ménager un compromis entre l'efficacité de la vitrectomie centrale (simplifiée par la liquéfaction du vitré) et les contraintes d'une dissection postérieure rigoureuse sur des longueurs axiales augmentées tout en minimisant l'effraction sclé-

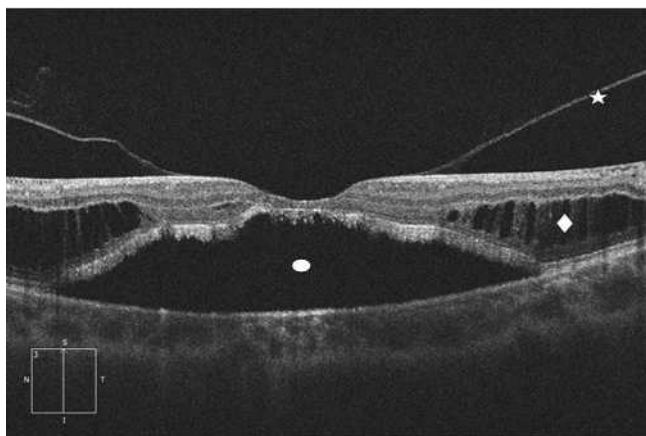


Fig. 15-5 Fovéoschisis myopique compliquée d'un DSR étendu avec atrophie choriorétinienne.

Étoile : hyaloïde postérieure ; losange : schisis dans la rétine externe ; ovale : décollement séreux rétinien.



rale. Certains instruments « rigidifiés » peuvent poser des problèmes de longueur pour accéder au pôle postérieur. La disponibilité d'instruments rallongés est parfois indispensable surtout concernant les pinces. Dans le cas de trou maculaire de grand diamètre (> 400 µ), il a été proposé d'utiliser un lambeau de MLI pour fermer mécaniquement le trou maculaire. Avec cette technique, les pourcentages de clôture s'élèvent à 98 % par rapport à 88 % en pelage de MLI traditionnel [26]. Le drainage par aspiration du liquide sous-rétinien au niveau d'un éventuel trou maculaire est à proscrire sauf dans le cas d'un décollement de rétine étendu. Si une intervention combinée à une phaco-exérèse est réalisée, la prescription d'un myotique en postopératoire limitera les risques de synéchies iridocapsulaires et le patient sera positionné en évitant le décubitus dorsal jusqu'à résorption complète du gaz. En effet, la zonule est souvent distendue chez le myope fort avec un risque élevé de passage de gaz en chambre antérieure. En cas de trou maculaire associé, le positionnement sera plus strict et prolongé que dans les trous maculaires idiopathiques (de l'ordre de 70 à 80 % du temps durant 7 à 12 jours). Les taux de fermeture des trous maculaires associés au FSMF sont variables (de 25 à 87 % selon les études), le succès semblant dépendre avant tout de la profondeur du staphylome [21].

■ AUTRES VARIANTES CHIRURGICALES

CHIRURGIE COMBINÉE

La vitrectomie et les dissections prémaculaires nécessitent de parfaites conditions de visualisation. Dans cette pathologie, l'indication d'une chirurgie combinée phaco-exérèse/vitrectomie systématique se discute. En cas d'opacification nucléaire du cristallin dont le retentissement sur la visualisation peropératoire est très fréquemment sous-estimé, il faudra systématiquement l'associer. Elle pose toutefois la problématique de l'anisométrie chez un patient souvent assez jeune et phaque sur son œil adelphe.

INDENTATION MACULAIRE

L'indentation maculaire en traitement de première intention du FSMF a été proposée par Baba en 2006 [27]. Elle inverse la cour-

bure du staphylome et permet de traiter les décollements fovéolaires associés au FSMF. Plusieurs techniques sont utilisables avec soit la mise en place d'une indentation localisée (éponge, cale de Ando, etc.), soit selon un principe d'indentation antéropostérieure par bande supportant une cale maculaire type *T macular buckle* de Devin-Morin [28, 29]. Cette technique permet le positionnement d'une indentation postérieure sans avoir les contraintes d'une exposition directe (pas de dépose du muscle droit latéral nécessaire) et sans avoir à placer des sutures postérieures sur une sclère amincie (fig. 15-6).

■ Pronostic

L'évolution naturelle du FSMF est difficilement prédictible. Cependant, la plupart des séries ont retrouvé un déclin fonctionnel, avec une baisse d'acuité visuelle dans 69 % des cas et l'apparition de métamorphopsies dans 55 % des cas au terme de 2 ans de suivi en l'absence de traitement [17]. Près de la moitié de ces patients évolueraient vers un trou maculaire ou un décollement de rétine après 3 ans de suivi [30]. Deux facteurs de progression ont été identifiés : la présence d'une traction maculaire (par adhérence vitréomaculaire ou par MER) et la présence d'un décollement du neuro-épithélium fovéolaire [17].

La chirurgie a pour objectif de s'opposer à ce déclin fonctionnel. Elle permettrait, dans le meilleur des cas, à un gain de plus de 2 lignes de Snellen dans 55 % des cas et à une régression du FSMF à l'OCT dans 73 % des cas [17]. Les résultats chirurgicaux sont souvent retardés et la récupération peut se poursuivre sur une période de 6 mois à plus de 1 an (fig. 15-7 à 15-9). Les facteurs de bon pronostic sont l'acuité visuelle préopératoire conservée, une courte durée d'évolution de la symptomatologie, et une longueur axiale inférieure à 28 mm [22, 31]. Les facteurs de mauvais pronostic seraient une épaisseur du FSMF supérieure à 500 µm, la présence d'une traction vitréomaculaire et/ou d'un décollement fovéolaire et l'existence d'un trou maculaire et/ou d'un décollement de rétine [17].

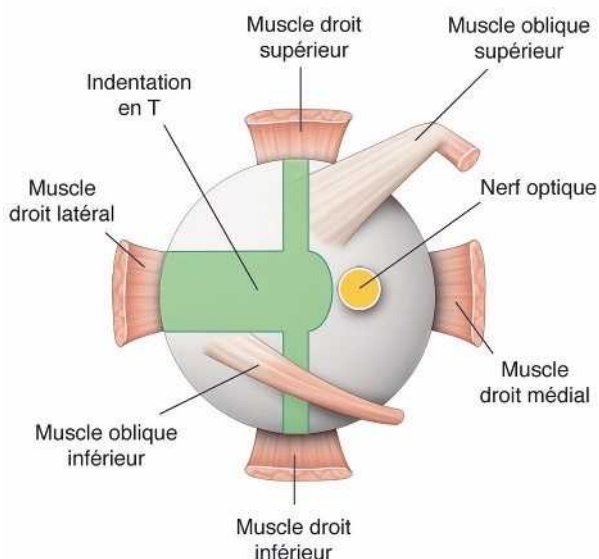


Fig. 15-6 Positionnement de l'indentation en T.

a. Positionnement de l'indentation maculaire en T par rapport à l'insertion des muscles oculomoteurs (rose) et au nerf optique (jaune). b. OD : contrôle du bon positionnement de l'indentation en T (en vert) par scanner (ou écho B). OD : aphaque, initialement sous silicone ; celui-ci a pu être retiré en même temps que la mise en place de l'indentation avec un tamponnement provisoire par air. OG : noter la déformation ectasique du pôle postérieur et l'abrasion mécanique sur l'orbite créée par les mouvements oculaires.

a | b

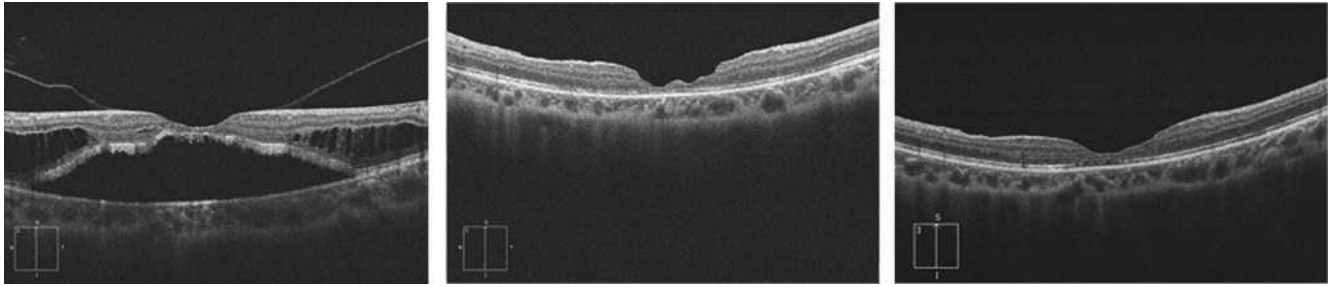


Fig. 15-7 Fovéoschisis du myope fort avec décollement sévère. Aspect préopératoire (a), réapplication rétinienne après vitrectomie sans tamponnement par gaz : aspects postopératoires à 2 et 6 mois (b, c). L'acuité visuelle s'améliore de 20/63 p5 à 20/40 p2. a | b | c

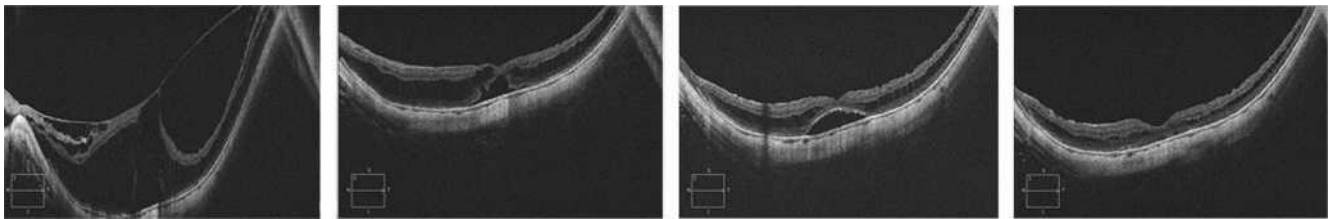


Fig. 15-8 Fovéoschisis du myope fort. Aspect préopératoire (a), réapplication après vitrectomie sans tamponnement gazeux – à 13 jours (b), 3 mois (c) et 16 mois postopératoires (d). L'acuité visuelle s'améliore de 20/100 p8 à 20/32 p3 avec légère métamorphosie à 17 mois postopératoire. a | b | c | d

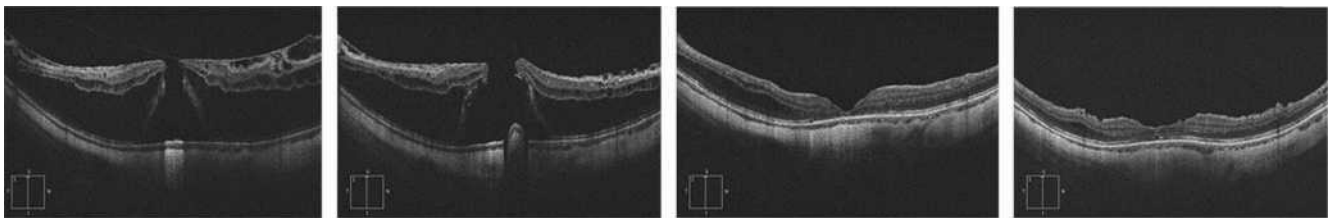


Fig. 15-9 Fovéoschisis du myope fort compliqué de trou maculaire et de décollement rétinien. Aspect préopératoire (a, b), réapplication après vitrectomie + tamponnement par gaz : aspect postopératoire à 1 mois et 1 an (c, d). L'acuité visuelle s'améliore de 20/200 p14 à 20/63 p6. a | b | c | d

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rochon-Duvigneaud M. Déformation et lésions de l'oeil myope. Bulletin de la Société d'Ophthalmologie de Paris 1938 ; 1-10.
- [2] Phillips CI. Retinal detachment at the posterior pole. Br J Ophthalmol 1958 ; 42 : 749-53.
- [3] Takano M, Kishi S. Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma. Am J Ophthalmol 1999 ; 128 : 472-6.
- [4] Ichibe M, Baba E, Funaki S, et al. Retinoschisis in a highly myopic eye without vision impairment. Retina 2004 ; 24 : 331-3.
- [5] Baba T, Ohno-Matsui K, Futagami S, et al. Prevalence and characteristics of foveal retinal detachment without macular hole in high myopia. Am J Ophthalmol 2003 ; 135 : 338-42.
- [6] Panozzo G, Mercanti A. Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy. Arch Ophthalmol 2004 ; 122 : 1455-60.
- [7] Benhamou N, Massin P, Haouchine B, et al. Macular retinoschisis in highly myopic eyes. Am J Ophthalmol 2002 ; 133 : 794-800.
- [8] VanderBeek BL, Johnson MW. The diversity of traction mechanisms in myopic traction maculopathy. Am J Ophthalmol 2012 ; 153 : 93-102.
- [9] Sayanagi K, Ikuno Y, Tano Y. Tractional internal limiting membrane detachment in highly myopic eyes. Am J Ophthalmol 2006 ; 142 : 850-2.
- [10] Bando H, Ikuno Y, Choi JS, et al. Ultrastructure of internal limiting membrane in myopic foveoschisis. Am J Ophthalmol 2005 ; 139 : 197-9.
- [11] Ikuno Y, Gomi F, Tano Y. Potent retinal arteriolar traction as a possible cause of myopic foveoschisis. Ophthalmology 2003 ; 139 : 462-7.
- [12] Sayanagi K, Ikuno Y, Gomi F, Tano Y. Retinal vascular microfolds in highly myopic eyes. Am J Ophthalmol 2005 ; 139 : 658-63.
- [13] Kobayashi H, Kishi S. Vitreous surgery for highly myopic eyes with foveal detachment and retinoschisis. Ophthalmology 2003 ; 110 : 1702-7.
- [14] Spaide RF, Fisher Y. Removal of adherent cortical vitreous plaques without removing the internal limiting membrane in the repair of macular detachments in highly myopic eyes. Retina 2005 ; 25 : 290-5.
- [15] Tang J, Rivers MB, Moshfeghi AA, et al. Pathology of macular foveoschisis associated with degenerative myopia. J Ophthalmol 2010 ; 2010. pii : 175613.
- [16] Gallemore RP, Jumper JM, McCuen BW 2nd, et al. Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. Retina 2000 ; 20 : 115-20.
- [17] Gaucher D, Haouchine B, Tadayoni R, et al. Long-term follow-up of high myopic foveoschisis : natural course and surgical outcome. Am J Ophthalmol 2007 ; 143 : 455-62.
- [18] Tsunoda K, Watanabe K, Akiyama K, et al. Highly reflective foveal region in optical coherence tomography in eyes with vitreomacular traction or epiretinal membrane. Ophthalmology 2012 ; 119 : 581-7.
- [19] Sergeev YV, Caruso RC, Meltzer MR, et al. Molecular modeling of retinoschisis with functional analysis of pathogenic mutations from human X-linked retinoschisis. Hum Mol Genet 2010 ; 19 : 1302-13.
- [20] Lim LS, Cheung G, Lee SY. Comparison of spectral domain and swept-source optical coherence tomography in pathological myopia. Eye (Lond) 2014 ; 28 : 488-91.
- [21] Bures-Jelstrup A, Alkawas M, Gomez-Resca M, et al. Visual and anatomical outcome after macular buckling for macular hole with associated foveoschisis in highly myopic eyes. Br J Ophthalmol 2014 ; 98 : 104-9.
- [22] Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Larson E. Factors correlated with postoperative visual acuity after vitrectomy and internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis. Retina 2010 ; 30 : 874-80.
- [23] Kwok AK, Lai TY, Yip WW. Vitrectomy and gas tamponade without internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis. Br J Ophthalmol 2005 ; 89 : 1180-3.
- [24] Shimada N, Sugamoto Y, Ogawa M, et al. Fovea-sparing internal limiting membrane peeling for myopic traction maculopathy. Am J Ophthalmol 2012 ; 154 : 693-701.
- [25] Kim KS, Lee SB, Lee WK. Vitrectomy and internal limiting membrane peeling with and without gas tamponade for myopic foveoschisis. Am J Ophthalmol 2012 ; 153 : 320-326.e1.
- [26] Garcia-Layana A, Garcia-Arumi J, Ruiz-Moreno JM, et al. A review of current management of vitreomacular traction and macular hole. J Ophthalmol 2015 ; 2015 : 809640.
- [27] Baba T, Tanaka S, Maesawa A, et al. Scleral buckling with macular plombe for eyes with myopic macular retinoschisis and retinal detachment without macular hole. Am J Ophthalmol 2006 ; 142 : 483-7.
- [28] Ando F, Ohba N, Touura K, Hirose H. Anatomical and visual outcomes after episcleral macular buckling compared with those after pars plana vitrectomy for retinal detachment caused by macular hole in highly myopic eyes. Retina 2007 ; 27 : 37-44.
- [29] Devin F, Tsui I, Morin B, et al. T-shaped scleral buckle for macular detachments in high myopes. Retina 2011 ; 31 : 177-80.
- [30] Shimada N, Ohno-Matsui K, Baba T, et al. Natural course of macular retinoschisis in highly myopic eyes without macular hole or retinal detachment. Am J Ophthalmol 2006 ; 142 : 497-500.
- [31] Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, et al. Foveal anatomical status and surgical results in vitrectomy for myopic foveoschisis. Jpn J Ophthalmol 2008 ; 52 : 269-76.



2 – MYOPIE FORTE, MACULA BOMBÉE

V. CAILLAUX, D. GAUCHER

L'essentiel

- ▶ La macula bombée (MB) est une protrusion convexe de la macula présente généralement au sein du staphylome postérieur d'un œil myope fort.
- ▶ La hauteur du dôme progresse avec l'évolution du staphylome myopique et de l'atrophie sclérochoroïdienne.
- ▶ On note un épaississement scléral en regard du bombement et un décollement séreux rétinien fluctuant.
- ▶ L'OCT réalisé en coupes multidirectionnelles permet de définir trois grandes morphologies de macula bombée.
- ▶ Aucun traitement n'a à ce jour fait la preuve de son efficacité dans les baisses de vision liée à la MB.

La macula bombée (*dome-shaped macula*) ou MB est une anomalie anatomique du pôle postérieur du myope fort, décrite pour la première fois en 2008 par Gaucher et al. [1]. Elle se complique fréquemment d'un décollement sous-rétinien. L'origine de ce décollement sous-rétinien est mal connue, mais il correspond à un épaississement rétinien et pourrait résulter d'un trouble de la barrière hémato-rétinienne. À ce titre, la MB peut entrer dans la liste des causes d'œdème maculaire ou pour le moins en constituer l'un des diagnostics différentiels. Le décollement sous-rétinien de la macula bombée est d'ailleurs fréquemment confondu avec des néovaisseaux choroïdiens du myope fort. Savoir reconnaître cette entité permet de ne pas traiter à tort des patients par des injections intravitréennes inutiles.

Définition, physiopathologie, épidémiologie

La MB est définie par une protrusion convexe, en dôme, de la macula au sein du staphylome postérieur d'un œil myope fort. Cette entité n'est pas rare, elle affecte environ 10 % des yeux myopes forts [1, 2].

Différentes hypothèses ont été émises pour expliquer le développement d'une MB : résistance localisée à la déformation du staphylome scléral, épaississement choroïdien focal dans la région maculaire, hypotonie oculaire, invagination sclérale au niveau d'un effondrement de la partie postérieure de la paroi oculaire ou encore traction vitréorétinienne tangentielle [1, 3]. Finalement, les analyses en *enhanced depth imaging-optical coherence tomography* (EDI-OCT) ont mis en évidence un épaississement scléral relatif et focal, au centre de la macula, en regard du bombement, sans déformation de courbure de la paroi externe du globe oculaire [2, 4]. Une étude récente a montré que le bombement progressait dans le temps [5]. L'augmentation du bombement serait en fait due à la progression du staphylome myopique et de l'atrophie des tissus sclérochoroïdiens autour de la région maculaire. Le « creusement » du staphylome autour d'une macula indemne expliquerait l'augmentation de la hauteur de bombement [5, 6].

La survenue d'un décollement sous-rétinien au sommet du bombement maculaire est une complication relativement fréquente des MB. Sa prévalence est très variable selon les séries : de l'ordre de 10 % dans les séries asiatiques [2, 4] à près de 50 % dans les séries européennes [1, 6, 7]. Ces variations importantes pourraient être liées aux caractéristiques des populations étudiées : origines ethniques différentes, recrutement en centres plus ou moins spécialisés. La physiopathogénie du décollement sous-rétinien n'est pas encore élucidée. Il pourrait s'expliquer par une perturbation de l'écoulement des fluides à partir de la choroïde secondaire à l'épaississement scléral focal. L'épaississement scléral excessif conduirait à un remaniement compressif de la choroïde, lui-même responsable d'un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Il en résulterait la formation d'un décollement sous-rétinien à partir de points de fuite [4, 7, 8]. L'hypothèse d'un épaississement choroïdien focal associé à une hyperperméabilité choroïdienne, comparable à ce qui est observé dans la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), est aussi avancée [1, 7].

■ Diagnostic clinique

■ TERRAIN

On observe une nette prédominance féminine dans toutes les séries publiées. L'atteinte est bilatérale dans la moitié des cas [1, 6]. La réfraction moyenne des patients atteints de MB se situe autour de -10 dioptries avec des extrêmes allant de -1,50 à -23 dioptries [1, 2, 6]. Il n'est ainsi pas impossible de constater une MB dans des yeux présentant une faible myopie. En outre, une étude récente a évoqué le diagnostic dans des yeux emmétropes voire hypermétropes [9]. Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'importance de la longueur axiale ou de l'erreur réfractive et la présence d'une MB [2].

■ SIGNES FONCTIONNELS

Dans la majorité des cas, le diagnostic est posé chez un patient consultant pour une baisse d'acuité visuelle ou des métamorphopsies. La macula bombée peut néanmoins être asymptomatique et découverte fortuitement [1].

L'acuité visuelle au moment du diagnostic est modérément altérée, habituellement supérieure à 4/10 [2, 10]. La présence d'un décollement sous-rétinien est associée à une moins bonne acuité visuelle [6].

■ FOND D'ŒIL

L'examen du fond d'œil est rarement évocateur du diagnostic et est rendu difficile par les altérations du fond d'œil associées à la myopie forte (choroïdose myopique, conus, plages d'atrophie chorioretinienne, ruptures de la membrane de Bruch). Il peut mettre en évidence des migrations pigmentaires maculaires (fig. 15-10) et parfois une anomalie de courbure de la macula lorsque la protrusion est importante. La protrusion maculaire se constitue au sein du staphylome myopique. Le DSR, habituellement fin, est difficile à visualiser au sein des remaniements maculaires.

Examens complémentaires

■ TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE (OCT)

La tomographie en cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) est l'examen clé pour le diagnostic de MB. Il met en évidence une protrusion interne, en dôme, au sein du staphylome, au niveau maculaire. Cette protrusion est secondaire à une saillie de la rétine neurosensorielle, de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde centrée sur la fovéa. La courbure concave de la face interne du pôle postérieur devient convexe au niveau du bombement maculaire. Il est important de réaliser des coupes OCT multidirectionnelles, aussi bien dans l'axe horizontal que dans l'axe vertical, le bombement n'étant parfois visible que sur un seul axe. Les reconstructions en trois dimensions sont particulièrement intéressantes pour visualiser le bombement et analyser sa morphologie au sein du staphylome.

Trois types morphologiques de MB ont été décrits selon l'orientation de l'axe principal du bombement au sein du staphylome (fig. 15-11) [6] :

- le dôme circulaire correspond à une protrusion en calotte sphérique, centrée par la fovéa. La macula est clairement convexe

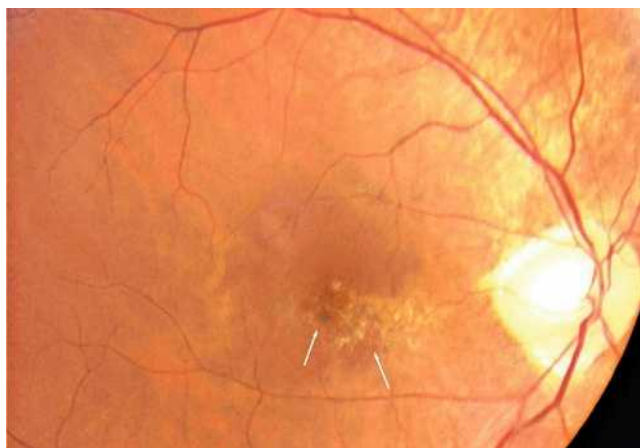


Fig. 15-10 Rétinographie en couleurs d'une macula bombée typique.

La macula est le siège de remaniements pigmentés et atrophiques (flèches).

sur les coupes OCT verticales et horizontales. Le dôme est entouré par le staphylome dans toutes les directions. Il s'agit de la forme la plus typique, mais ne représentant que 20 % des cas ;

- le bombement ovale horizontal correspond à une protrusion ovale à grand axe horizontal, séparant le staphylome myopique en deux parties, supérieure et inférieure. La macula est convexe sur les coupes OCT verticales, alors qu'elle apparaît « plate » sur les coupes OCT horizontales. Il s'agit du type le plus fréquemment observé (60 à 80 % des cas) ;

- le bombement ovale vertical correspond à une protrusion ovale à grand axe vertical, séparant le staphylome myopique en deux parties, nasale et temporale. La macula est convexe sur les coupes OCT horizontales, alors qu'elle apparaît « plate » sur les coupes OCT verticales. Il s'agit du type le moins fréquent. Il se compliquerait plus fréquemment de décollement sous-rétinien [6].

L'OCT permet également de mettre en évidence un décollement sous-rétinien (fig. 15-12), localisé au sommet de la protrusion. Plus rarement, le décollement sous-rétinien peut être déclive et réaliser en angiographie un aspect de coulée gravitationnelle, prenant alors un aspect évocateur de CRSC chronique. Ce décollement sous-rétinien est habituellement peu important en épaisseur. La couche des photorécepteurs située au contact du décollement sous-rétinien prend un aspect irrégulier d'autant plus que le décollement sous-rétinien est ancien. Le décollement sous-rétinien est parfois associé à un fin décollement de l'épithélium pigmentaire non fibrovasculaire [2, 7]. Il existe une corrélation positive entre la hauteur du bombement maculaire et la présence d'un décollement sous-rétinien. De plus, l'épaisseur choroïdienne est d'autant plus importante que la hauteur du bombement est importante [6]. L'épaisseur choroïdienne semble plus importante dans la région fovéolaire, au niveau du bombement, qu'en bordure du staphylome. Néanmoins, le lien entre épaisseur choroïdienne et décollement sous-rétinien demeure incertain : l'étude de Viola et al. [7] a mis en évidence une épaisseur choroïdienne fovéolaire augmentée dans les yeux avec décollement sous-rétinien, ce que n'a pas retrouvé l'étude de Caillaux et al. [6].

Les nouveaux appareils d'OCT (EDI et *swept-source*) permettent une bonne visualisation de la sclère chez les myopes forts. Il a ainsi été mis en évidence un épaississement scléral localisé en regard du bombement maculaire [4]. L'importance de l'épaississement scléral n'est pas corrélée à la survenue d'un décollement sous-rétinien [2].

Le diagnostic de décollement sous-rétinien compliquant une MB peut s'avérer difficile et nécessiter la réalisation d'autres examens d'imagerie maculaire. Il doit être distingué des autres causes de décollements sous-rétiens maculaires, tels que la néovascularisation choroïdienne, la CRSC, la vasculopathie polypoidale choroïdienne ou les tumeurs choroïdiennes.

■ ANGIOGRAPHIES À LA FLUORESCÉINE ET AU VERT D'INDOCYANINE

En angiographie à la fluorescéine (*fluorescein angiography* [FA]), la macula est le siège d'une fluorescence hétérogène, liée à l'association d'altérations atrophiques de l'épithélium pigmentaire, hyperfluorescentes par effet fenêtre, et de migrations pigmentaires hypo-fluorescentes par effet masque. Le remplissage d'un décollement sous-rétinien est souvent difficile à mettre en évidence en FA, des points de fuite de type *pin points* sont parfois visibles (fig. 15-12). En angiographie au vert d'indocyanine (*indocyanine green* [ICG]), les altérations de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire maculaire se traduisent par une hypofluorescence tardive.

Les points de fuite hyperfluorescents en FA sont parfois aussi visibles sous la forme d'une hyperfluorescence ponctiforme sur les

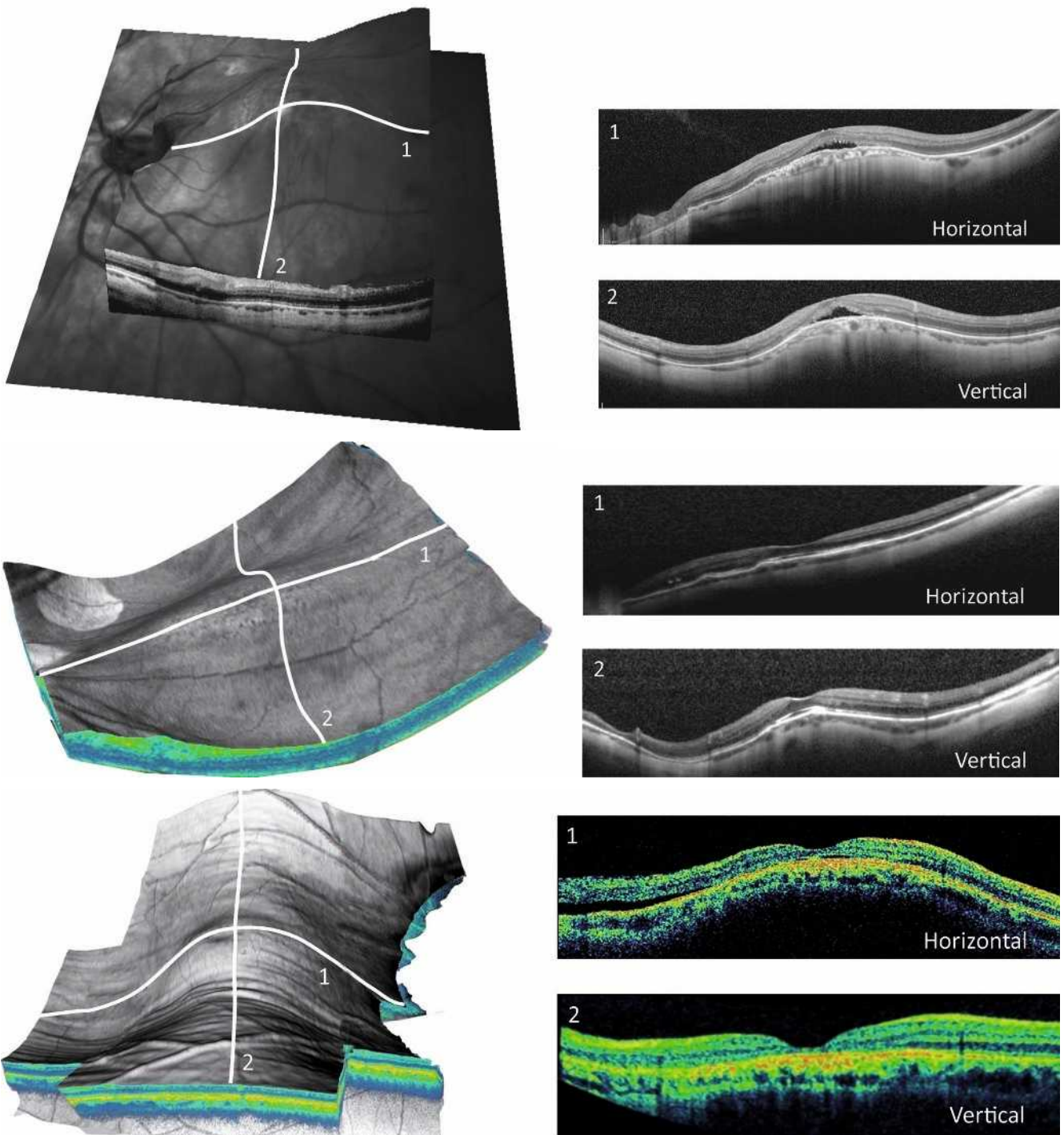


Fig. 15-11 Aspects OCT et formes tridimensionnelles des différentes maculas bombées.

On distingue la forme en dôme circulaire (a). Les coupes verticale (a1) et horizontale (a2) sont typiques et montrent une protrusion maculaire, avec une inversion localisée, convexe et régulière de la courbure du globe touchant la sclère, la choroïde et la rétine. La forme ovale horizontale (b) correspond à une protrusion ovale d'axe horizontal, séparant le staphylome myopique en deux parties, supérieure et inférieure ; seule la coupe OCT verticale (b : 2) est typique. La forme ovale verticale (c) sépare le staphylome en deux verticalement ; seule la coupe OCT horizontale (c : 1) est typique.

a
b
c

temps tardifs de l'ICG, ce qui fait évoquer une atteinte choroïdienne focale dans cette pathologie (fig. 15-12). La présence d'un décollement sous-rétinien n'est pas associée à une hyperperméabilité choroïdienne étendue en angiographie ICG, mais elle est associée à ces points de fuite en FA et en ICG qui sont retrouvés dans presque 90 % des cas de décollement sous-rétinien [7].

■ ÉCHOGRAPHIE OCULAIRE EN MODE B

Le bombement maculaire convexe est confirmé par l'échographie oculaire en mode B ou par l'imagerie par résonance magnétique (IRM ; fig. 15-13). Ces examens prennent tout leur intérêt en cas de doute diagnostique avec une pathologie tumorale choroïdienne.

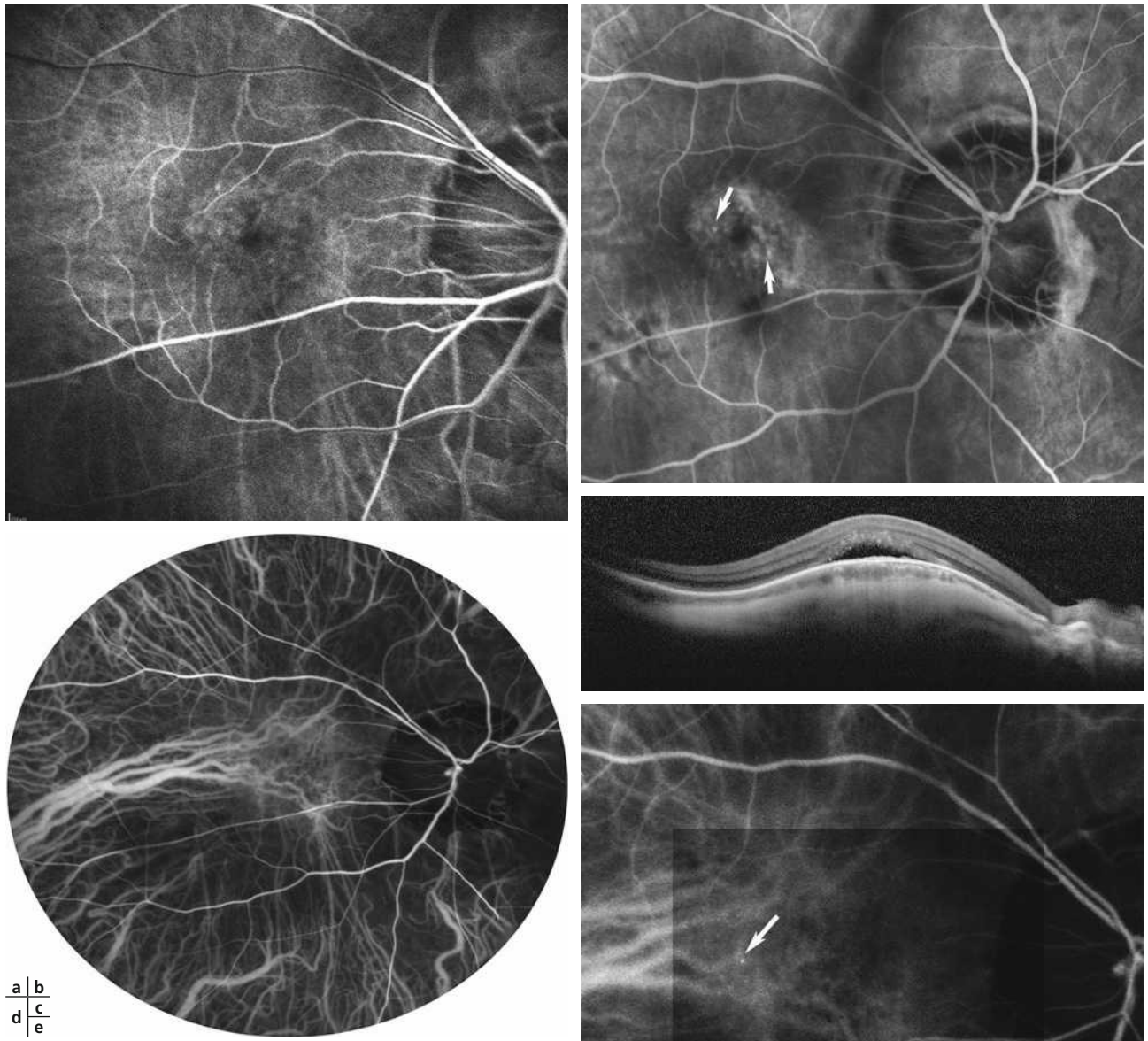


Fig. 15-12 Aspects angiographiques de la macula bombée.

En angiographie à la fluorescéine (FA), on note une hyperfluorescence précoce due à un effet fenêtre au niveau de l'épithélium pigmentaire atrophique (a). Les points de fuite en tête d'épingle (*pin points*) sont très fréquents au temps tardif de la FA (b, flèches) en cas de décollement sous-rétinien (c). L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) est souvent normale, elle ne montre pas d'hyperperméabilité des vaisseaux choroïdiens (d). Au temps tardif de l'ICG, on voit parfois des points de fuite en tête d'épingle (e, flèche) qui sont aussi liés à la présence d'un décollement sous-rétinien.

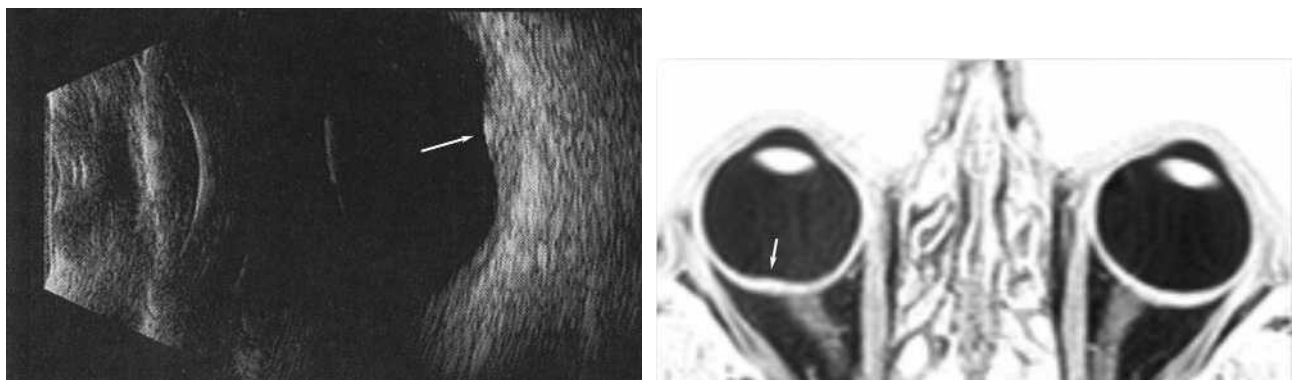


Fig. 15-13 Macula bombée en échographie et en IRM.

En échographie B, la protrusion maculaire est bien visible (a, flèche) ; en revanche, la sclère semble normale. En IRM, la protrusion est visible ainsi que l'épaississement scléral en regard de la macula (b, flèche)

a | b



Évolution et pronostic

Ellabban et al. [5] ont étudié l'évolution morphologique d'une série de 35 yeux atteints de MB sur une période de 2 ans. Ils ont mis en évidence une diminution significative de l'épaisseur sclérol maculaire. Cet amincissement était plus prononcé dans les secteurs périfovéolaires qu'au niveau rétrofovéolaire, à l'origine d'une augmentation de la hauteur du bombement maculaire. L'épaisseur choroïdienne a également diminué de façon significative pendant la durée du suivi. L'évolution morphologique à plus long terme des MB est encore mal connue de même que son évolution fonctionnelle.

Une seule étude a analysé le profil évolutif du décollement sous-rétinien associé aux MB [6]. Toutefois le suivi est court et sur une petite série (13 yeux suivis de 12 à 24 mois). Dans cette étude, le décollement sous-rétinien s'était résolu spontanément et durablement dans 23,1 % des cas. Dans 76,9 % des cas, son importance (épaisseur et étendue) fluctuait au cours du suivi : s'aggravant, s'améliorant, ou encore disparaissant puis réapparaissant. Ces variations n'étaient pas associées à des variations de l'épaisseur choroïdienne au niveau du bombement maculaire. L'aggravation d'un décollement sous-rétinien était associée à l'apparition de nouveaux points de diffusion en angiographie à la fluorescéine et de nouveaux points hyperfluorescents aux temps tardifs de l'angiographie ICG.

Dans les évolutions chroniques et prolongées, le décollement sous-rétinien s'accompagne d'altérations de l'épithélium pigmentaire et parfois d'un amincissement de la rétine neurosensorielle en regard.

Traitement

Les hypothèses concernant la physiopathologie du décollement sous-rétinien tendent à cibler la choroïde. À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement validé du décollement sous-rétinien associé aux MB. La littérature est pauvre sur le sujet. Les quelques résultats portant sur des cas isolés ou de petites séries sont décevants. La photocoagulation au laser des points de diffusion angiographiques [1] et les injections intravitréennes d'*anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) ne semblent pas efficaces [11, 12].

Les résultats de la photothérapie dynamique (*photodynamic therapy* [PDT]) sur la macula sont discutés. Une étude sur deux patients a montré une efficacité anatomique (disparition du décollement sous-rétinien) et fonctionnelle (amélioration de l'acuité visuelle) après une séance de traitement par PDT demi-fluence. Un des patients a présenté une récurrence du décollement sous-rétinien 2 ans plus tard, sans réponse à une seconde PDT [12]. Récemment, une étude de deux cas a montré une résolution du décollement sous-rétinien après un traitement par anti-aldostérone (spironolactone) par voie orale [11].

Ces cas isolés ou issus de petites séries, non contrôlés, ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des traitements proposés et l'attitude à tenir face à un décollement sous-rétinien compliquant une MB doit rester prudente. Dans la mesure où la résolution spontanée du décollement sous-rétinien est possible dans cette pathologie, il est judicieux de ne proposer un traitement qu'aux décollements sous-rétiniens persistants ou récidivants, fréquemment et rapidement, s'ils s'accompagnent d'un retentissement sur la fonction visuelle.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Gaucher D, Erginay A, Lecleire-Collet A, et al. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 909-14.
- [2] Ohsugi H, Ikuno Y, Oshima K, et al. Morphologic characteristics of macular complications of a dome-shaped macula determined by swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 158 : 162-70.
- [3] Mehdizadeh M, Nowroozzadeh MH. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 146 : 478 ; author reply 478-9.
- [4] Imamura Y, Iida T, Maruko I, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the sclera in dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 151 : 297-302.
- [5] Ellabban AA, Tsujikawa A, Muraoka Y, et al. Dome-shaped macular configuration : longitudinal changes in the sclera and choroid by swept-source optical coherence tomography over two years. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 158 : 1062-70.
- [6] Caillaux V, Gaucher D, Gualino V, et al. Morphologic characterization of dome-shaped macula in myopic eyes with serous macular detachment. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 156 : 958-67.
- [7] Viola F, Dell'Arti L, Benatti E, et al. Choroidal findings in dome-shaped macula in highly myopic eyes : a longitudinal study. *Am J Ophthalmol* 2015 ; 159 : 44-52.
- [8] Byeon SH, Chu YK. Dome-shaped macula. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 151 : 1101 ; author reply 1101-2.
- [9] Errera MH, Michaelides M, Keane PA, et al. The extended clinical phenotype of dome-shaped macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 ; 252 : 499-508.
- [10] Ellabban AA, Tsujikawa A, Matsumoto A, et al. Three-dimensional tomographic features of dome-shaped macula by swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 155 : 320-8.
- [11] Dirani A, Matet A, Beydoun T, et al. Resolution of foveal detachment in dome-shaped macula after treatment by spironolactone : report of two cases and mini-review of the literature. *Clin Ophthalmol Auckl NZ* 2014 ; 8 : 999-1002.
- [12] Chinsky ND, Johnson MW. Treatment of subretinal fluid associated with dome-shaped macula. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013 ; 44 : 593-5.

3 – RÉTINOSCHISIS JUVÉNILE LIÉ À L'X ET AUTRES HÉRÉDO-DÉGÉNÉRESCENCES

RÉTINOSCHISIS JUVÉNILE LIÉ À L'X

F. METGE-GALATOIRE

L'essentiel

- ▶ Le rétinosischisis juvénile lié à l'X est la plus fréquente des dégénérescences maculaires juvéniles chez le garçon et s'accompagne d'un œdème maculaire kystique souvent associé à un rétinosischisis périphérique.
- ▶ L'OCT et l'électrorétinogramme (ERG) sont essentiels au diagnostic.
- ▶ Il existe une très grande hétérogénéité clinique y compris dans une même famille pour une même mutation.
- ▶ Les hémorragies intravitréennes et les décollements de rétine constituent les principales complications qui s'observent essentiellement chez le jeune enfant.
- ▶ L'évolution de la maladie est lente et le plus souvent compatible avec une acuité visuelle longtemps préservée.
- ▶ L'apparition d'une atrophie maculaire très invalidante survient en général après l'âge de 60 ans.
- ▶ La thérapie génique constitue un probable traitement d'avenir.

Le rétinosischisis juvénile lié à l'X est une maladie rétinienne congénitale bilatérale. Elle se caractérise par la présence d'un clivage anormal de la rétine centrale et périphérique, responsable d'une baisse visuelle progressive et de complications vitréorétiniennes à type d'hémorragie intravitréenne et de décollement de rétine. Cette affection, décrite pour la première fois par Haas en 1898 [1], s'accompagne d'un aspect maculaire assez proche de celui d'un œdème maculaire cystoïde (OMC), aussi bien cliniquement qu'en imagerie OCT. Cependant, le terrain sur lequel elle survient (l'enfant), le contexte familial pathologique et l'absence de signes angiographiques la différencient clairement de l'OMC.

Le rétinosischisis juvénile lié à l'X est la cause la plus fréquente de dégénérescence maculaire juvénile chez le garçon. Sa prévalence est estimée de façon assez variable selon la localisation géographique entre 1/5 000 à 1/25 000 [2]. Son mode de transmission est récessif lié à l'X, avec une pénétrance complète et une expressivité variable.

I Diagnostic

■ PRÉSENTATION CLINIQUE

SIGNES FONCTIONNELS ET LEUR ÉVOLUTION

Le diagnostic de la maladie est souvent posé chez le garçon d'âge scolaire ou préscolaire, typiquement entre 5 et 10 ans, devant des difficultés à la lecture. C'est plus rarement un strabisme qui révèle l'affection dans la petite enfance. L'atteinte fonctionnelle est bilatérale mais le plus souvent assez nettement asymétrique [3]. Une forte hypermétropie axiale est souvent associée au rétinosischisis juvénile. Il existe une très grande hétérogénéité clinique d'un indi-

vidu à l'autre, mais également au sein d'une même famille, aussi bien sur le plan anatomique que sur le plan fonctionnel avec un retentissement fonctionnel plus ou moins précoce et plus ou moins important pour une même mutation.

L'acuité visuelle se détériore habituellement de façon significative pendant les deux premières décennies pour se situer autour de 2 à 5/10^e, puis reste le plus souvent relativement stable jusqu'à la 5^e ou 6^e décennie. L'apparition secondaire d'une *atrophie maculaire* lentement évolutive peut s'accompagner d'une nouvelle aggravation progressive de la baisse visuelle (\leq 1/10) au-delà de 60 ans [2].

EXAMEN CLINIQUE

Sur le plan anatomique, le rétinosischisis juvénile lié à l'X se caractérise typiquement par un aspect d'*œdème maculaire microkystique stellaire* bilatéral, centré sur la fovéola, avec un aspect en « rayons de roue » ou en « pétales de fleur » qui est retrouvé dans 95 à 100 % des cas (fig. 15-14) [4]. Cet aspect a pu être décrit chez le très jeune enfant (< 3 mois) [5]. Cependant il peut être absent à un stade précoce et apparaître au cours de l'évolution de la maladie pour concerner, tôt ou tard, 100 % des patients. L'aspect typique de la macula se modifie avec le temps et prend des aspects multiples, les cavités kystiques ayant tendance à progressivement coalescer ; après 50 ans, des remaniements pigmentaires associés à un certain degré d'atrophie maculaire sont fréquents ; l'évolution ultime se fait vers l'atrophie maculaire plus ou moins étendue. L'atteinte anatomique – comme l'atteinte fonctionnelle – peut être très asymétrique chez un même individu [6].

Un *rétinosischisis périphérique*, unique ou multiple, le plus souvent localisé en temporal inférieur, est associé à l'atteinte maculaire dans 40 à 50 % des cas [2]. Il est initialement bulleux et transparent. Son évolution peut se faire, avant l'âge de 10 ans le plus

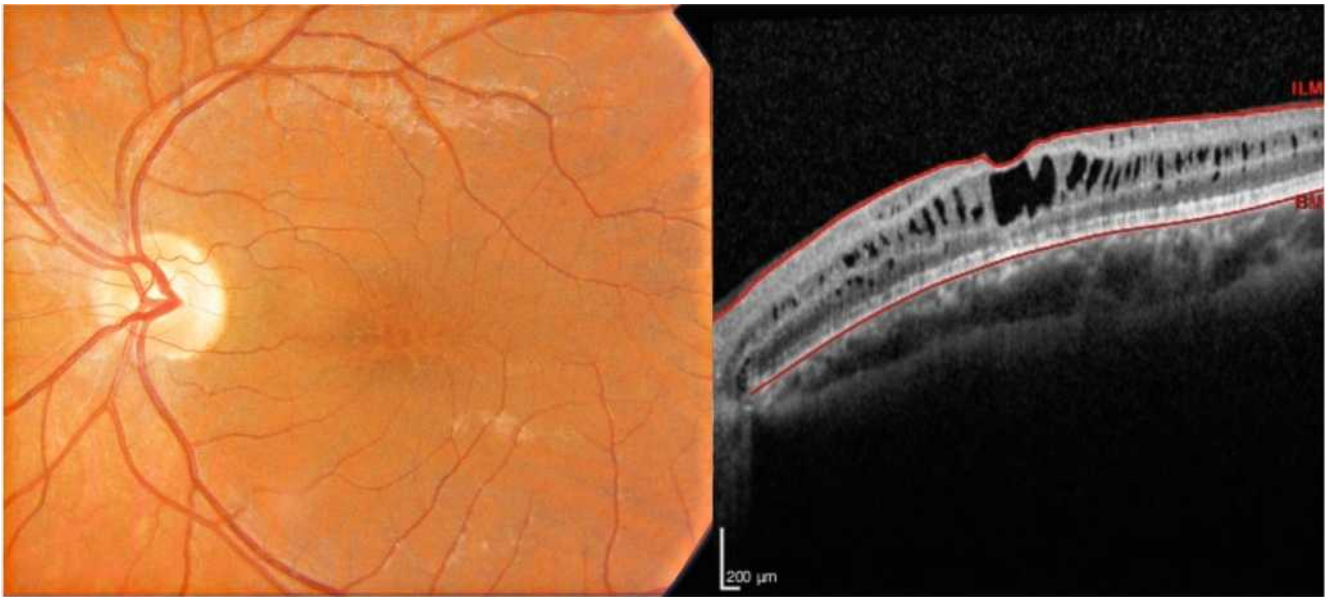


Fig. 15-14 Aspect maculaire en rayons de roue.

En OCT, clivage intrarétinien prédominant au niveau de la plexiforme interne et étendu au-delà de la zone centromaculaire.

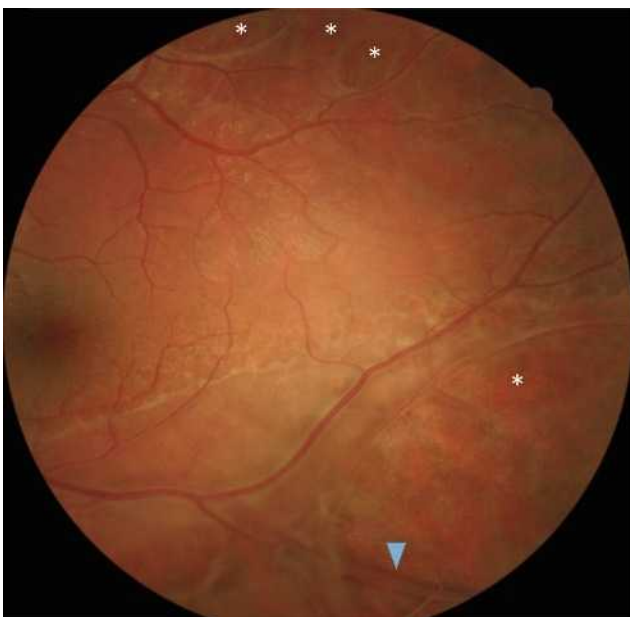


Fig. 15-15 Présence d'un rétinosischis périphérique chez un enfant de 12 ans.

Les astérisques (*) montrent la présence de déchiscences dans le feuillet interne de la rétine. Un vaisseau flottant est visible au sein de la vaste déchiscence inférieure (flèche).

souvent, vers la résolution spontanée, laissant place à des plages de pigmentations ou de dépigmentations périphériques, ou vers l'apparition de déchiscences dans le feuillet interne du rétinosischis, parfois très étendues et périvasculaires, laissant certains vaisseaux dépourvus de support rétinien et flottant dans la cavité vitréenne (fig. 15-15).

La survenue d'une hémorragie intravitréenne est possible au cours de l'évolution et peut être le mode de révélation de la maladie, au point que toute hémorragie intravitréenne unilatérale chez le garçon occasionnée par un traumatisme minime ou a fortiori spontanée doit faire évoquer le diagnostic. Le décollement de rétine (DR), plus rare, est exceptionnellement inaugural.

COMPLICATIONS

Le rétinosischis périphérique est pourvoyeur des deux principales complications du rétinosischis juvénile, survenant souvent lors des deux premières décennies, l'hémorragie intravitréenne et le DR (fig. 15-16) :

- l'hémorragie intravitréenne et/ou intrakystique observée dans 4 à 40 % des cas est due à la rupture d'un vaisseau en pont ou plus rarement à une néovascularisation secondaire. Lorsque l'hémorragie est inaugurale, c'est l'OCT du deuxième œil qui orientera le diagnostic en montrant les anomalies maculaires caractéristiques du rétinosischis ;

- le DR complique le rétinosischis juvénile dans 5 à 22 % des cas ; il est lié à la présence concomitante de déchiscences dans les feuillets interne et externe de la rétine. Les déchiscences du feuillet externe sont beaucoup plus rares que dans le feuillet interne, ce qui explique que le DR soit relativement peu fréquent dans le rétinosischis juvénile [2].

■ DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

AUTOFLUORESCENCE

Les clichés en autofluorescence montrent très clairement l'aspect microkystique radiaire en rayons de roue et isofluorescent de la macula.

OCT

L'OCT est aujourd'hui l'examen de premier plan pour le diagnostic de la maladie. En mode « en face », l'aspect en rayons de roue est particulièrement démonstratif (fig. 15-17). En coupes, l'OCT objective le clivage intrarétinien et permet de mieux analyser l'évolution de la maculopathie au cours du temps. L'image caractéristique est celle d'un clivage intrarétinien d'importance et de localisation variables (fig. 15-14, 15-18 et 15-19).

Dans une analyse détaillée récente de l'atteinte maculaire en OCT, portant sur 20 yeux de patients atteints de rétinosischis juvénile, âgés en moyenne 17,6 ans et comparés à un groupe témoin, Yang et al. retrouvent la présence d'un fovéoschis dans 85 % des cas et une atteinte périphérique dans 55 % des cas [7] ; 15 % des patients présentent une atteinte périphérique isolée et 45 % une

atteinte fovéolaire isolée. La présence de défauts dans la couche des photorécepteurs est observée dans 75 % des cas. Le rétinosischis intéresse dans 85 % des cas les rétines interne et externe, et ce de façon égale. Au niveau de la rétine externe, les structures préférentiellement intéressées par le rétinosischis sont la plexiforme externe (60 % des cas) et la ligne correspondant à l'extrémité des articles externes des cônes (*cone outer segment tip line* [COST line]) qui appa-

raît irrégulière dans 75 % des cas et est associée à un raccourcissement des articles externes des photorécepteurs.

La mauvaise acuité visuelle paraît nettement corrélée à l'importance des anomalies de la rétine externe (défets dans la COST line et raccourcissement des segments externes des photorécepteurs).

Au cours du temps, la maculopathie peut évoluer vers la constitution d'un kyste maculaire unique (fig. 15-20) par coalescence pro-

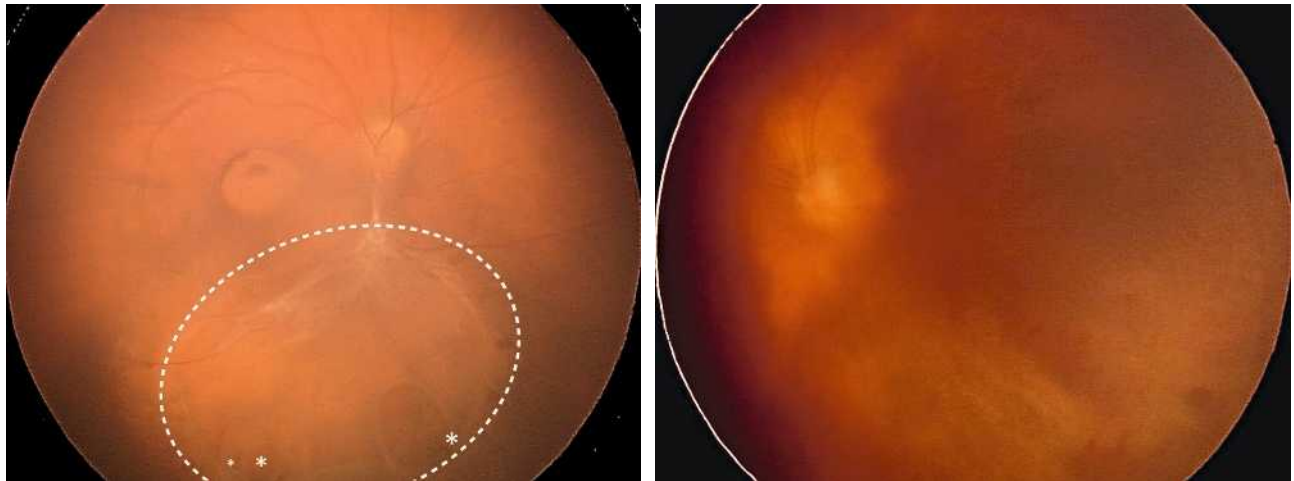


Fig. 15-16 Enfant de 14 ans présentant un rétinosischis visible au niveau de l'œil droit (a) et une hémorragie intravitréenne de l'œil gauche (b).

La macula paraît cliniquement partiellement atrophique. On note un rétinosischis inférieur avec de petites déchirances dans le feuillet interne (*) et une vaste déchirance dans le feuillet externe (indiquée par des pointillés).

a | b

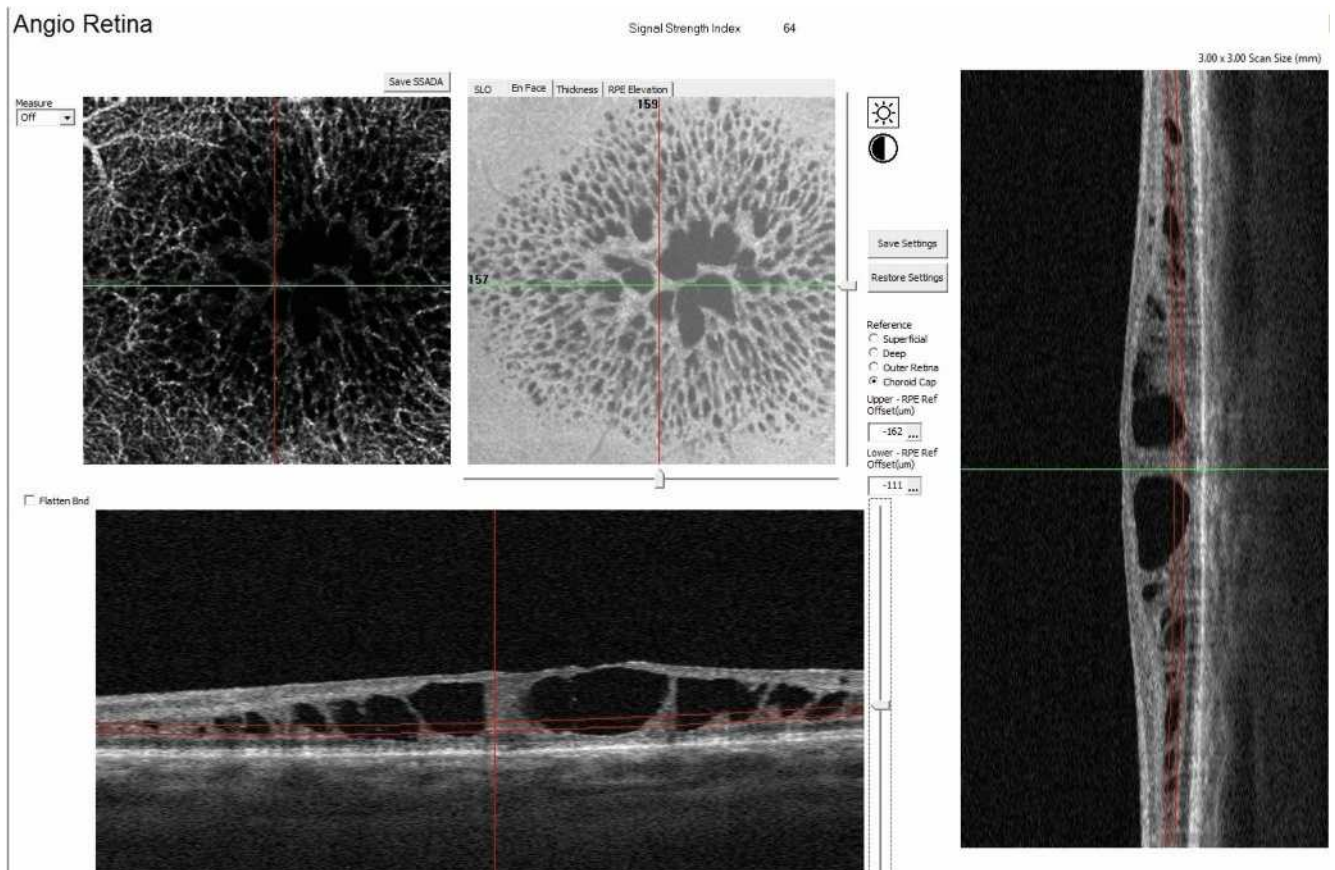
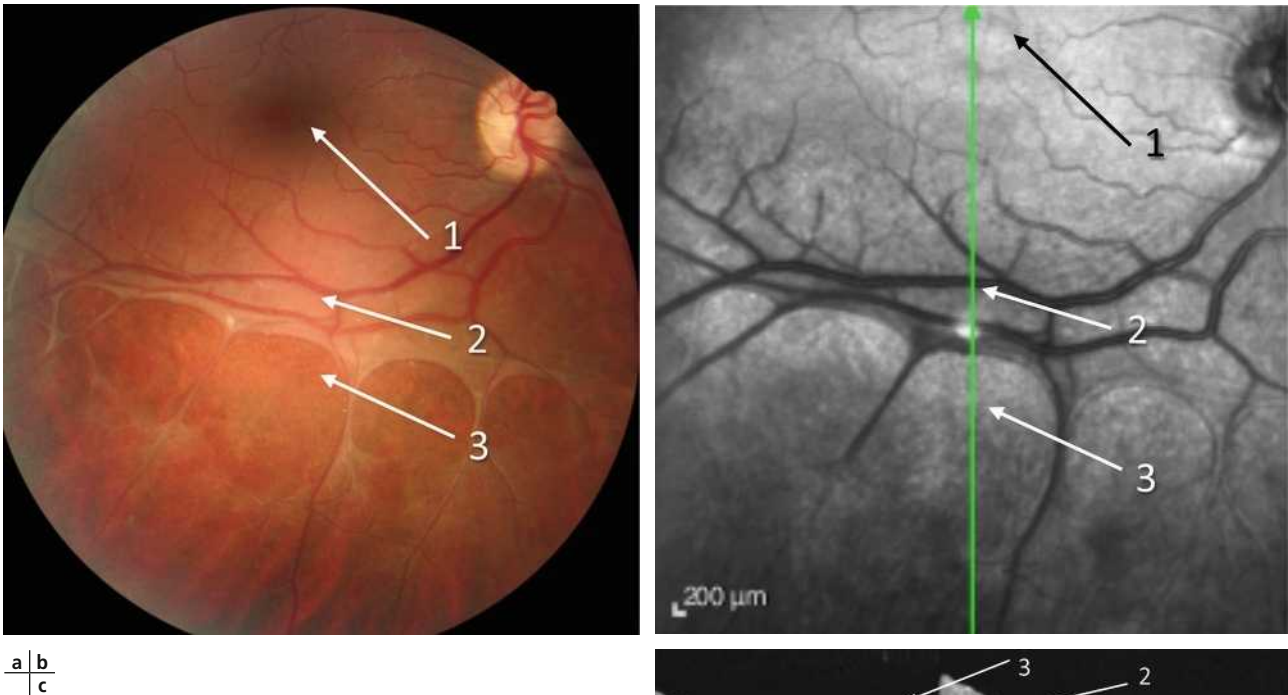


Fig. 15-17 En OCT « en face », noter l'aspect en rayons de roue et la correspondance en OCT bidimensionnel.

Cet aspect considéré hors contexte pourrait faire évoquer le diagnostic d'œdème maculaire cystoïde, principal diagnostic différentiel. (Source : Dr B. Haouchine.)



a | b
| c

Fig. 15-18 Rétinoschisis juvénile chez un jeune homme de 21 ans dont l'acuité visuelle est de 10/10.

a. Cliché couleur. b. Cliché anérythre. c. Coupe verticale OCT. Noter l'aspect maculaire normal (1), le rétinosischisis périphérique (2) et les déhiscences dans le feuillet interne de la rétine (3).



a | b
| c

Fig. 15-19 Rétinoschisis juvénile chez un jeune patient avec acuité visuelle à 8/10.

a. Aspect maculaire caractéristique en pétales de fleur sur le cliché en couleurs. b. En coupe OCT horizontale, la dépression fovéolaire est conservée. c. Mais en coupe verticale le rétinosischisis périphérique s'étend jusqu'à la partie inférieure de la macula.

gressive des cavités schisques ; des aspects de trou maculaire ou de trou lamellaire ont également pu être observés [8]. Enfin, aux stades tardifs de la maladie, apparaissent des plages d'atrophie avec disparition du clivage rétinien et amincissement de la rétine (fig. 15-21).

L'OCT est également utile pour différencier rétinosischisis et DR ou faire le diagnostic de DR associé au rétinosischisis périphérique, en particulier lorsque le rétinosischisis s'étend de façon assez

postérieure. L'analyse de la rétine périphérique reste plus difficile en OCT (fig. 15-22).

ANGIOGRAPHIE

L'angiographie à la fluorescéine peut avoir un intérêt en cas de doute avec un OMC. Aucune hyperfluorescence maculaire n'est

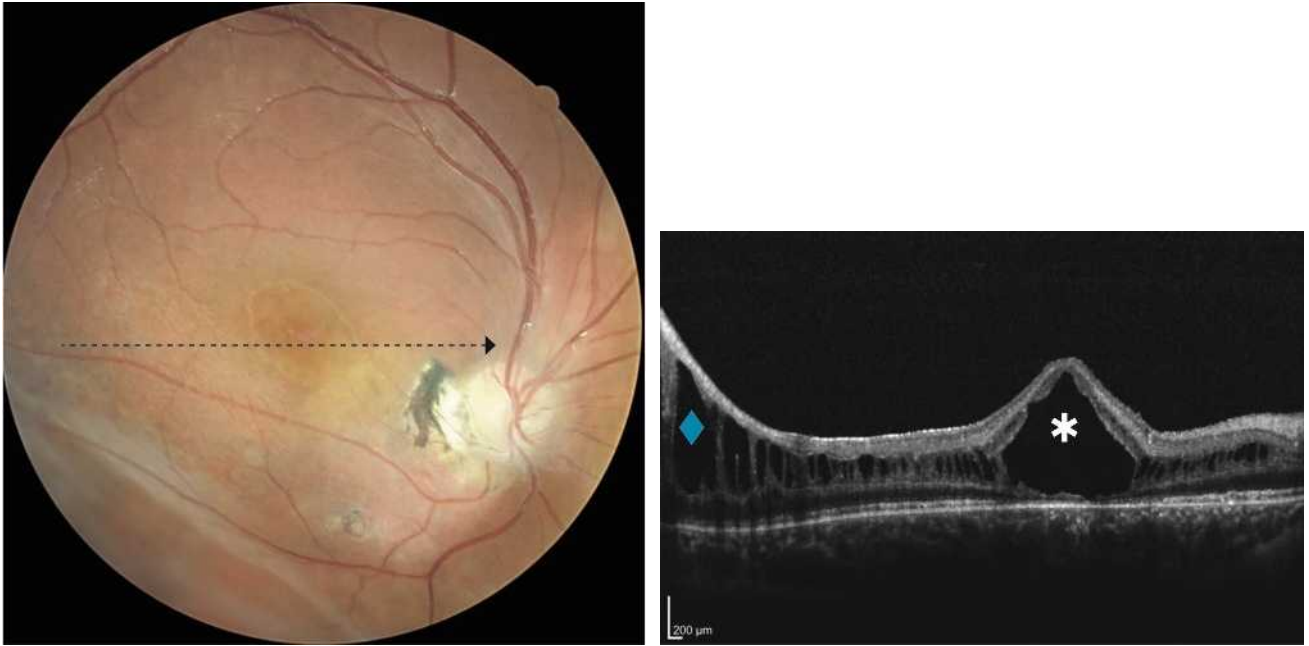


Fig. 15-20 Vaste kyste centromaculaire (*) chez un enfant de 11 ans présentant une acuité visuelle de 1/10 avec atrophie maculaire en arrière du kyste et présence d'un rétinoshisis périphérique (♦).



Fig. 15-21 Atrophie supéromaculaire (flèche) épargnant le centre de la macula chez un jeune homme de 17 ans présentant une acuité visuelle 5/10.

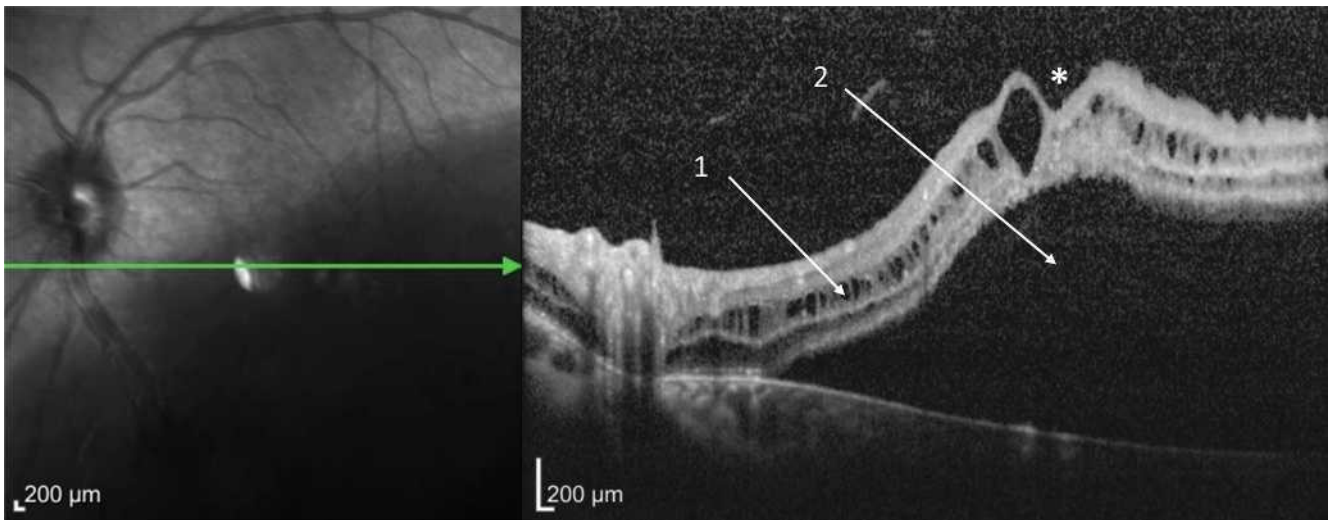


Fig. 15-22 Jeune homme de 18 ans atteint de rétinoshisis juvénile (1) compliqué de décollement de rétine (2). La macula est décollée (*).



notée en angiographie en cas de rétinopathie, en l'absence d'atrophie maculaire associée.

ÉLECTROPHYSIOLOGIE

L'électrorétinogramme (ERG) était un examen incontournable dans le diagnostic de la maladie avant l'avènement de l'OCT. Il garde aujourd'hui un intérêt dans les formes atypiques en particulier lorsque le profil maculaire est conservé en OCT sur l'un des deux yeux ou dans les formes évoluées compliquées d'atrophie maculaire. L'ERG montre typiquement une réduction de l'amplitude de l'onde b et une relative préservation de l'onde a avec un rapport b/a diminué. Avec l'âge et dans les formes associées à une atrophie étendue de l'épithélium pigmentaire (EP), l'onde a peut elle aussi être diminuée. Dans de rares cas, l'onde b est peu diminuée en ERG global mais elle l'est généralement en ERG multifocal.

Les modifications de l'ERG avec diminution de l'onde b ont initialement étayé l'hypothèse d'une anomalie des cellules de Müller dans le déterminisme de la maladie, d'autant plus que l'analyse histologique de la rétine de patients décédés montrait l'accumulation de matériel filamenteux apparemment issu des cellules de Müller. L'identification du gène responsable de la maladie en 1997 a permis de montrer l'implication des photorécepteurs et des cellules bipolaires et non des cellules de Müller dans le processus pathologique [9].

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE

Le mode de transmission du rétinopathie juvénile, mis en évidence en 1913, est récessif lié à l'X, avec une pénétrance complète et une expressivité variable. La maladie est due à des mutations du gène *RS1* composé de 6 exons et localisé sur le bras court du chromosome X en position Xp22.13. Ce gène code la rétinopathie, protéine constituée de 224 acides aminés, sécrétée par les photorécepteurs et les cellules bipolaires, qui joue un rôle crucial dans les interactions et les adhérences intercellulaires dans la rétine, en particulier l'adhérence synaptique entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires, et possiblement un rôle dans les mouvements de fluides entre les secteurs intra- et extracellulaires [9]. En immunomarquage, la rétinopathie est retrouvée au niveau des segments internes des photorécepteurs, des cellules bipolaires, et au niveau des plexiformes interne et externe de la rétine ; elle n'est pas retrouvée au niveau des cellules de Müller. À ce jour, plus de 200 mutations différentes du gène *RS1* ont été répertoriées comme associées au rétinopathie.

Ces mutations sont majoritairement de type faux sens et dans ce cas concernent préférentiellement les exons 4, 5 et 6 du gène qui constituent le domaine discoïdine. Les autres types de mutations intéressent toutes les régions de la protéine *RS1* de façon plus homogène. Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre génotype et phénotype à ce jour en dehors d'une étude de Vincent et al. qui observe des anomalies moins marquées de l'ERG en cas de mutation faux sens [10].

Récemment, des essais de thérapie génique chez la souris rendue déficiente en rétinopathie ont donné des résultats encourageants puisqu'une restauration significative de la structure et de la fonction rétinienne a pu être obtenue [9, 11].

■ PRISE EN CHARGE

EN L'ABSENCE DE COMPLICATIONS

Le diagnostic de rétinopathie chez un jeune garçon implique un bilan ophtalmologique complet avec réfraction sous cycloplégie de façon à dépister l'hypermétropie fréquemment associée à la mala-

die et prescrire la correction optimale. Si une amblyopie relative existe, elle a souvent une double part, anatomique et fonctionnelle, notamment en cas de strabisme associé. Une rééducation est alors nécessaire pour agir sur la part fonctionnelle avant l'âge de 10 ans.

Des photos du fond d'œil et un examen par OCT seront systématiquement pour faire un bilan de la maladie et permettre l'évaluation objective de son évolutivité au cours du temps. Un ERG est habituellement réalisé même si dans les cas typiques, il n'est pas impératif pour établir le diagnostic.

En l'absence de complications, aucun traitement n'est habituellement proposé. En effet, aucun traitement laser, ni au bord d'un rétinopathie périphérique ni en son sein, n'empêchera la progression du rétinopathie. Il peut éventuellement présenter un rare intérêt pour traiter une déhiscence du feuillet externe au sein d'un rétinopathie périphérique. Plusieurs cas de DR secondaires à un traitement laser ont été décrits dans la littérature par surdosage de celui-ci entraînant l'apparition de déhiscences iatrogènes du feuillet externe [2].

La pratique de sports de combat et de sports violents (rugby, football américain, etc.) est déconseillée pour minimiser le risque d'hémorragie intravitréenne.

Le traitement préventif des complications du rétinopathie juvénile reste aujourd'hui débattu, Yu a proposé la réalisation d'une vitrectomie systématique pour freiner l'évolution de la maculopathie et prévenir la survenue de complications dans une étude prospective non randomisée [12]. Sur une série de 17 yeux d'enfants âgés en moyenne de 12 ans, il a évalué l'efficacité de la vitrectomie (avec décollement du vitré en peropératoire, pelage de la limitante interne et tamponnement par gaz) par rapport à un groupe témoin (11 yeux) avec un recul moyen de 34,7 mois. Il a retrouvé, de façon statistiquement significative, une amélioration de l'acuité visuelle dans le groupe traité de même qu'une amélioration du profil maculaire en OCT avec disparition du schisis maculaire et un taux de complications secondaires moindre après chirurgie (12 % de DR dans le groupe traité versus 28 % dans le groupe témoin). Ces résultats restent toutefois assez isolés avec de rares publications et il n'existe actuellement aucun consensus sur la prise en charge des rétinopathie avec maculopathie évolutive en l'absence de complications. La surveillance simple reste donc l'attitude la plus répandue.

■ PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS

HÉMORRAGIE INTRAVITRÉENNE

Cette complication survient le plus souvent dans les deux premières décennies de la vie alors que le vitré n'est pas décollé. Dans la majorité des cas, la vitrectomie n'est pas nécessaire et la résorption du sang se fait sans séquelle. Une vitrectomie n'est indiquée qu'en cas d'hémorragie récidivante ou très dense sans tendance à la résorption. La vitrectomie permettra la coagulation du ou des vaisseaux responsables. Lorsque le vitré n'est pas dissécable, une ablation plus ou moins complète du feuillet interne de la rétine est parfois nécessaire pour supprimer les tractions du vitré sur la rétine [13].

DÉCOLLEMENT DE RÉTINE

Décollement de rétine rhégmato-gène

Le décollement rhégmato-gène est secondaire à l'existence de déhiscences présentes dans les feuillets interne et externe de la rétine au sein du schisis ou en rétine saine. Au sein du schisis périphérique, les trous au niveau du feuillet interne sont en général facilement repérables mais ne sont pas à eux seuls responsables

du décollement de rétine. En revanche, la recherche des trous au niveau du feuillet externe peut s'avérer plus difficile : ils se situent le plus souvent au niveau du bord postérieur du schisis périphérique. Leur traitement est indispensable à la réapplication de la rétine. Une chirurgie ab externo peut être réalisée dans ce type de DR si la déchirure n'est pas trop postérieure ou en l'absence de prolifération vitréorétinienne. Celle-ci est une complication fréquente dans les suites avec un taux de récurrence de décollement proche de 40 % [14]. Un abord endoculaire est donc souvent nécessaire.

Décollement de rétine tractionnel

Dans cette pathologie, les décollements de rétine tractionnels s'étendent postérieurement au rétinosischisis périphérique et sont probablement favorisés par une très grande adhérence entre le cortex vitréen et le feuillet interne du rétinosischisis périphérique. Pour ces DR, une chirurgie endoculaire est réalisée associant vitrectomie avec décollement de la hyaloïde postérieure si possible ; une rétinectomie du mur interne du schisis peut s'avérer nécessaire lorsque la hyaloïde n'est pas dissécable. Une cautérisation des vaisseaux flottants associée à un tamponnement interne par du gaz ou silicone est alors souvent nécessaire [15].

Résultats

Le résultat anatomique et fonctionnel de la chirurgie du DR compliquant un rétinosischisis juvénile lié à l'X est plutôt encourageant, avec un taux de réapplication proche de 85 % [16, 17] et une amélioration de l'acuité visuelle dans 50 à 67 % des cas, mais les séries restent peu nombreuses et de faible effectif. Ces résultats doivent donc être interprétés avec réserve.

■ CONSEIL GÉNÉTIQUE

Une enquête génétique doit être proposée systématiquement à tous les sujets atteints, ainsi qu'aux possibles conducteurs et à tous les membres de la famille en général pour que le mode de transmission lié à l'X soit expliqué. En dehors d'un mariage consanguin, dans la descendance d'un homme atteint de rétinosischisis, toutes les filles seront obligatoirement conductrices et aucun des fils ne sera atteint ; dans la descendance d'une femme conductrice, le risque d'avoir un fils atteint sera de 50 % de même que celui d'avoir une fille conductrice. Du fait de la transmission avec pénétrance complète, tous les hommes porteurs de la mutation seront atteints mais de façon variée au sein d'une même famille en raison de l'expressivité variable de la mutation.

Cas particulier des femmes conductrices

Le rétinosischisis juvénile lié à l'X peut atteindre les femmes, dans de rares cas de familles consanguines, et dans le cas encore plus rare d'association de la mutation à un syndrome de Turner (45/X). En dehors de ces circonstances exceptionnelles, les femmes conductrices sont saines et aucune anomalie ophtalmologique attribuable à la mutation n'est habituellement détectable, sur le plan fonctionnel ou anatomique. Il semble exister un consensus sur le fait que les quelques anomalies rapportées dans la littérature chez des femmes conductrices ne sont pas à rattacher à une expression même partielle de la mutation [2].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Haas J. Über das Zusammenvorkommen von Veränderungen der Retina und Choroidea. *Arch Augenheilkd* 1898 ; 37 : 343-8.
- [2] Tantri A, Vrabcic TR, Cu-Unjieng A, et al. X-Linked retinoschisis : a clinical and molecular genetic review. *Surv Ophthalmol* 2004 ; 49 : 214-30.
- [3] Tanino T, Katsumi O, Hirose T. Electrophysiological similarities between two eyes with X-linked recessive retinoschisis. *Doc Ophthalmol* 1985 ; 160 : 149-61.
- [4] George NDL, Yates JRW, Moore AT. Clinical features in affected males with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 274-80.
- [5] Sieving PA, MacDonald IM, Chan S. X-Linked Juvenile Retinoschisis. In : Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. Eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington ; 2003 Oct 24 : 1993-2015 [updated 2014 Aug 28].
- [6] Apushkin MA, Fishman GA, Rajagopalan AS. Fundus findings and longitudinal study of visual acuity loss in patients with X-linked retinoschisis. *Retina* 2005 ; 25 : 612-8.
- [7] Yang HS, Lee JB, Yoon YH, Lee JY. Correlation between spectral-domain OCT findings and visual acuity in X-linked retinoschisis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 3029-36.
- [8] Al-Swaina N, Nowlaty SR. Macular hole in juvenile X-linked retinoschisis. *Saudi J Ophthalmol* 2013 ; 27 : 283-6.
- [9] Molday RS, Kellner U, Weber BH. X-linked juvenile retinoschisis : clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 2012 ; 31 : 195-212.
- [10] Vincent A, Robson AG, Neveu MM, et al. A phenotype-genotype correlation study of X-Linked retinoschisis. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 1454-64.
- [11] Bush RA, Wei LL, Sieving PA. Convergence of Human Genetics and Animal Studies : gene therapy for X-Linked Retinoschisis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015 ; 5 : a017368.
- [12] Yu H, Li T, Luo Y, et al. Long-term outcomes of vitrectomy for progressive X-linked retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 2012 ; 154 : 394-402.
- [13] Ferrone PJ, Trese MT, Lewis H. Vitreoretinal surgery for complications of congenital retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 1997 ; 123 : 742-7.
- [14] Rosenfeld PJ, Flynn HW Jr, McDonald HR, et al. Outcomes of vitreoretinal surgery in patients with X-linked retinoschisis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998 ; 29 : 190-7.
- [15] Trese MT, Ferrone PJ. The role of inner wall retinectomy in the management of juvenile retinoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995 ; 33 : 706-8.
- [16] George NDL, Yates JRW, Moore AT. Clinical features in affected males with X-linked retinoschisis. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 274-80.
- [17] Sikkink SK, Biswas S, Parry NR, et al. X-Linked retinoschisis : an update. *J Med Genet* 2007 ; 44 : 225-32.



AUTRES HÉRÉDO-DÉGÉNÉRESCENCES

I. AUDO

L'essentiel

- ▶ Le **syndrome d'augmentation des cônes bleus** se manifeste par des anomalies de la vision nocturne et par une vision plus ou moins diminuée selon la présence de kystes maculaires.
- ▶ Outre ces kystes, le fond d'œil montre souvent un aspect tacheté avec hypo-autofluorescence.
- ▶ L'ERG est l'examen clé montrant une réponse diminuée dans les conditions scotopiques, mais une réponse hyperamplée lors des flashes de courtes longueurs d'onde.
- ▶ La **bestrophinopathie autosomique dominante récessive** débute généralement dans l'enfance avec une acuité visuelle diminuée à l'âge adulte. Le fond d'œil montre des taches jaunâtres bien visibles en autofluorescence. L'OCT retrouve typiquement un aspect de décollement séreux rétinien. L'ERG est normal au début avant de s'altérer progressivement alors que l'électro-oculogramme (EOG) est profondément altéré.

Outre les rétinoopathies pigmentaires mentionnées précédemment (voir chapitre 14.4) au cours desquelles les remaniements kystiques peuvent survenir jusqu'à près de 50 % des cas [1] ou encore le rétinosischisis lié à l'X (voir plus haut) au cours duquel les lésions maculaires sont présentes dans 100 % des cas [2], au moins deux autres hérédo-dégénérescences s'associent classiquement à la présence de kystes intrarétiniens, le syndrome d'augmentation des cônes bleus également connu sous le terme de syndrome de Goldman-Favre et la bestrophinopathie autosomique récessive. Dans ces deux pathologies, les kystes maculaires ont peu ou pas de traduction angiographique avec une meilleure documentation et un suivi des lésions par *spectral-domain optical coherence tomography* (SD-OCT). L'électrophysiologie, avec l'ERG global, complété par l'EOG en cas de suspicion de bestrophinopathie, est essentielle pour un diagnostic précis et montre des altérations pathognomoniques. À côté de ces formes maintenant bien caractérisées, des maculopathies kystiques récessives ou dominantes ont été décrites.

Il n'existe pas de traitement curatif pour ces pathologies même si certains rapportent l'effet des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique qui reste à démontrer dans des études randomisées. Leur prise en charge thérapeutique inclut une correction optimale de la réfraction avec rééducation de l'amblyopie adaptée chez le jeune enfant, une protection solaire avec des verres coupant les courtes longueurs d'onde, des injections d'anti-VEGF en cas de complication néovasculaire, une prise en charge en rééducation de basse vision, un accompagnement scolaire et socioprofessionnel approprié.

Syndrome d'augmentation des cônes bleus

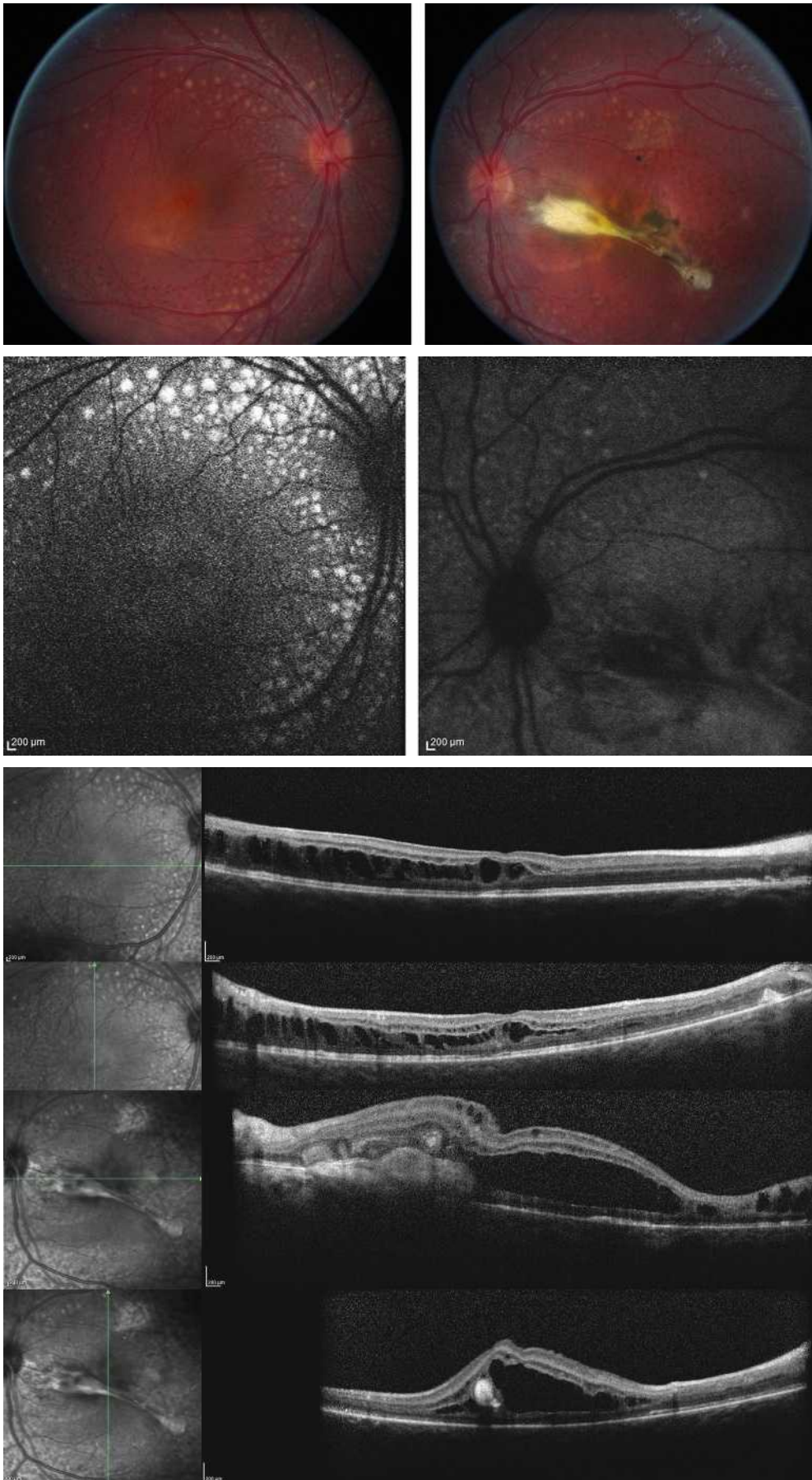
Le syndrome d'augmentation des cônes bleus est aussi appelé *enhanced S-cone syndrome* (ESCS) ou syndrome de Goldman-Favre (*mendelian inheritance in man* [MIM] n° 268100).

Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive liée à des mutations sur le facteur de transcription NR2E3 [3]. La prévalence exacte de cette pathologie est inconnue mais est sûrement sous-estimée, car souvent classifiée parmi les rétinoopathies pigmentaires. Elle doit cependant en être distinguée en raison de son évolutivité plus lente avec un pronostic visuel essentiellement conditionné par les modifications kystiques maculaires.

Goldmann puis Favre ont rapporté de façon indépendante les cas de frères et sœurs adolescents présentant des troubles de vision nocturne, des modifications vitréennes et un rétinosischisis central et périphérique [4, 5]. Ont suivi plusieurs autres descriptions de cas avec cécité nocturne précoce, modifications kystiques maculaires et remaniements pigmentaires [6, 7] puis la description des altérations fonctionnelles correspondant à une augmentation de la réponse des cônes sensibles aux courtes longueurs d'onde dit « cônes bleus » [8, 9].

Le syndrome d'augmentation des cônes bleus à une grande variabilité clinique [10] avec, classiquement, des troubles de la vision nocturne depuis la petite enfance, une acuité visuelle variable, conditionnée par la présence ou non de kystes maculaires, un champ visuel qui peut être normal ou présenter des altérations concentriques corrélées aux modifications du fond d'œil. L'examen du fond d'œil est également variable d'un patient à un autre et peut être normal, surtout chez les enfants. On peut aussi trouver un aspect tacheté de l'épithélium au pôle postérieur, des modifications kystiques maculaires et des remaniements pigmentaires, plutôt chez l'adulte (distincts des ostéoblastes des rétinoopathies pigmentaires, car situés au niveau de la couche de l'épithélium pigmentaire), d'aspect arrondi, nummulaire, répartis le long des arcades vasculaires. L'autofluorescence peut montrer une zone d'hypo-autofluorescence en dehors des arcades vasculaires et des modifications stellaires maculaires en présence de kystes. La prévalence de ces kystes maculaires, visibles en OCT dans la plexiforme externe ou interne, sans traduction angiographique, n'est pas connue. Un rétinosischisis périphérique peut également être présent [10]. De plus, l'aspect tacheté au fond d'œil correspond en OCT à des modifications aux dépens de la ligne ellipsoïde et d'interdigitation qui serait des rosettes formées des articles externes des photorécepteurs dysplasiques [11]. Des cas de néovaisseaux choroïdiens ainsi que de fibroses sous-rétiniennes ont été rapportés (fig. 15-23) [12, 13].

L'ERG global met en évidence des altérations fonctionnelles pathognomoniques [8, 9] : dans les conditions scotopiques, la réponse au flash de faible intensité est non discernable du bruit de fond ; la réponse à un flash standard dans les conditions scotopiques ressemble à celle au flash standard dans les conditions photopiques ; l'amplitude de la réponse au flicker 30 Hz dans les conditions photopiques, normalement comprise entre l'amplitude de l'onde a et celle de l'onde b au simple flash standard, est ici inférieure à celle de l'onde a. Enfin, la stimulation à un flash de courte longueur d'onde génère une réponse hyperamplée par rapport à la normale. Ces altérations témoignent de l'absence



a
b
c

Fig. 15-23 Imagerie du fond d'œil d'un jeune homme de 12 ans atteint de syndrome d'augmentation des cônes bleus associé à une mutation homozygote (c.932G>A ; p. Arg311Gln) sur le gène NR2E3.

a. Rétinophotographies révélant de multiples taches jaunâtres en moyenne périphérie avec des remaniements kystiques maculaires ; à gauche on note une fibrose sous-rétinienne maculaire. b. Auto-fluorescence du fond de l'œil qui révèle de multiples taches hyperautofluorescentes correspondant à une lésion jaunâtre du fond de l'œil ; on note également des modifications de l'autofluorescence fovéolaire en rapport avec des modifications kystiques maculaires et la fibrose sous-rétinienne à l'œil gauche. c. Le SD-OCT révèle des modifications kystiques maculaires au sein des couches nucléaires externe et interne non centrées sur la fovéa.



de bâtonnets fonctionnels et d'une augmentation de réponses des cônes sensibles aux courtes longueurs d'onde (fig. 15-24).

Ces altérations fonctionnelles sont en rapport avec le rôle du facteur de transcription NR2E3, impliqué dans le programme de différenciation des cônes au niveau des progéniteurs rétiniens tardifs et essentiel à la différenciation en bâtonnets [14, 15]. Ainsi, la perte de fonction de NR2E3 par des mutations entraîne une absence de différenciation des bâtonnets avec, par défaut, une différenciation des progéniteurs tardifs en cônes sensibles aux courtes longueurs d'onde (dit cônes bleus), habituellement minoritaires (8 à 10 % des cônes totaux [16]). Ceci explique les troubles de vision nocturne, l'absence de réponses fonctionnelles issues des bâtonnets et l'excès numérique et fonctionnel des cônes sensibles aux courtes longueurs d'onde. Les remaniements kystiques seraient secondaires aux altérations de l'architecture rétinienne par défaut d'adhésions intercellulaires comme dans le rétinoblastome lié à l'X. Plusieurs études suggèrent que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique pourraient avoir un bénéfice dans l'affaissement des kystes [17, 18] mais des études à long terme sont nécessaires pour déterminer leur effet sur l'acuité visuelle à long terme.

Bestrophinopathie autosomique récessive

Récemment, une nouvelle entité associée à des mutations autosomiques récessives sur le gène *BEST1* a été décrite sous le nom de bestrophinopathie autosomique récessive [19], des mutations sur le même gène ayant été impliquées antérieurement dans au moins trois autres pathologies autosomiques dominantes : maculopathie vitelliforme de Best (MIM n° 608161) ; maculopathie pseudovitelliforme de l'adulte ; vitréochoroïdopathie autosomique dominante (MIM n° 193220). La bestrophinopathie autosomique récessive est associée à des mutations entraînant une perte de fonction de *BEST1* contrairement à la dystrophie vitelliforme de Best associée à des mutations à effet dominant négatif.

L'âge de début est variable mais typiquement dans l'enfance. Le tableau clinique inclut une hypermétropie avec courte longueur axiale et risques de glaucome par fermeture de l'angle nécessitant un traitement préventif spécifique [19, 20]. L'acuité visuelle est variable : relativement conservée chez les enfants, elle diminue à l'âge adulte jusqu'à 1/10 à « compte les doigts ». Le champ visuel retrouve un scotome central avec préservation des isoptères périphériques et la vision des couleurs montre de façon non spécifique des degrés variables de dyschromatopsie d'axe bleu-jaune. L'électrorétinogramme global est normal chez les enfants et s'altère progressivement sur les réponses scotopiques et photopiques contrairement à la maculopathie vitelliforme de Best [21]. Par contre, comme dans toutes les pathologies associées à des mutations sur *BEST1*, l'électrooculogramme est profondément altéré, au-delà des conséquences de l'altération de la fonction des photorécepteurs sur cet examen avec des rapports d'Arden proches de 100 %.

L'examen du fond d'œil met en évidence de grossières taches jaunâtres au pôle postérieur avec des remaniements maculaires kystiques. Les dépôts jaunâtres sont mieux visibles par imagerie en autofluorescence laquelle souligne aussi l'aspect stellaire des remaniements maculaires kystiques. L'image typique en OCT révèle un décollement séreux rétinien qui peut concerner l'ensemble du pôle postérieur. À celui-ci, dans les formes débutantes, s'associe un aspect d'allongement de la ligne ellipsoïde et d'interdigitation qui représenterait un allongement des articles externes des photorécepteurs, et la présence de kystes intrarétiniens dans les couches nucléaires

externe et interne. Les lésions jaunâtres correspondent à des dépôts hyper-réfléctifs entre l'épithélium et la neurorétine et semblent similaires aux dépôts vitellins de Best dominant (fig. 15-25). Ces kystes n'ont pas de traduction angiographique. Dans les formes évoluées, le décollement séreux persiste mais les structures issues des articles externes des photorécepteurs disparaissent de même que les kystes intrarétiniens (fig. 15-26) [22]. Des cas de complications néovasculaires ont été rapportés avec une bonne réponse aux injections intravitréennes d'anti-VEGF [23]. Les diagnostics différentiels de cette pathologie incluent : la choroïdite multifocale, une poussée de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, une maculopathie vitelliforme exsudative polymorphe, une maladie de Best multifocale, une maculopathie de Stargardt ou une dystrophie réticulée [24]. Des tests électrophysiologiques ainsi que la génétique moléculaire sont essentiels pour un diagnostic précis.

L'effet des inhibiteurs de l'anhydrase carboniques semble variable avec quelques rapports d'efficacité per os ou en topique [24] mais aucune étude standardisée n'a pas encore été menée [22].

Autres hérédodégénérescences avec maculopathie kystique

Quelques rares cas d'œdème maculaire cystoïde autosomique dominant ont été rapportés tel l'exemple d'une grande famille hollandaise récemment revisitée [25] avec comme signes distinctifs une hypermétropie avec quelques cas de glaucome par fermeture de l'angle, un œdème maculaire avec hyperfluorescence en angiographie et une fonction rétinienne (ERG et EOG) conservée dans les stades précoces, une dégénérescence rétinienne progressive associée à une dysfonction de l'épithélium pigmentaire puis des photorécepteurs lors de l'évolution. La cause génétique reste inconnue.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Adackapara CA, Sunness JS, Dibbernardo CW, et al. Prevalence of cystoid macular edema and stability in oct retinal thickness in eyes with retinitis pigmentosa during a 48-week lutein trial. *Retina* 2008 ; 28 : 103-10.
- [2] Yu J, Ni Y, Keane PA, et al. Foveomacular schisis in juvenile X-linked retinoschisis : an optical coherence tomography study. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 149 : 973-8 e2.
- [3] Haider NB, Jacobson SG, Cideciyan AV, et al. Mutation of a nuclear receptor gene, NR2E3, causes enhanced S cone syndrome, a disorder of retinal cell fate. *Nature genetics* 2000 ; 24 : 127-31.
- [4] Goldmann H. Biomicroscopie du corps vitré et du fond de l'œil. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1957 ; 70 : 265-72.
- [5] Favre M. Two cases of hyaloid-retinal degeneration. *Ophthalmologica* 1958 ; 135 : 604-9.
- [6] Ricci A. Clinique et transmission génétique des différentes formes de dégénérescences vitréo-réiniennes. *Ophthalmologica* 1960 ; 139 : 338-42.
- [7] MacVicar JE, Wilbrandt HR. Hereditary retinoschisis and early hemeralopia. A report of two cases. *Archives of Ophthalmology* 1970 ; 83 : 629-36.
- [8] Jacobson SG, Marmor MF, Kemp CM, Knighton RW. SWS (blue) cone hypersensitivity in a newly identified retinal degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1990 ; 31 : 827-38.
- [9] Marmor MF, Jacobson SG, Foerster MH, et al. Diagnostic clinical findings of a new syndrome with night blindness, maculopathy, and enhanced S cone sensitivity. *Am J Ophthalmol* 1990 ; 110 : 124-34.
- [10] Audo I, Michaelides M, Robson AG, et al. Phenotypic variation in enhanced S-cone syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008 ; 49 : 2082-93.
- [11] Wang NK, Fine HF, Chang S, et al. Cellular origin of fundus autofluorescence in patients and mice with a defective NR2E3 gene. *Br J Ophthalmol* 2009 ; 93 : 1234-40.
- [12] Khan AO, Aldahmesh MA, Al-Harathi E, Alkuraya FS. Helicoid subretinal fibrosis associated with a novel recessive NR2E3 mutation p.S44X. *Archives of Ophthalmology* 2010 ; 128 : 344-8.
- [13] Yzer S, Barbazetto I, Allikmets R, et al. Expanded clinical spectrum of enhanced S-cone syndrome. *JAMA Ophthalmology* 2013 ; 131 : 1324-30.

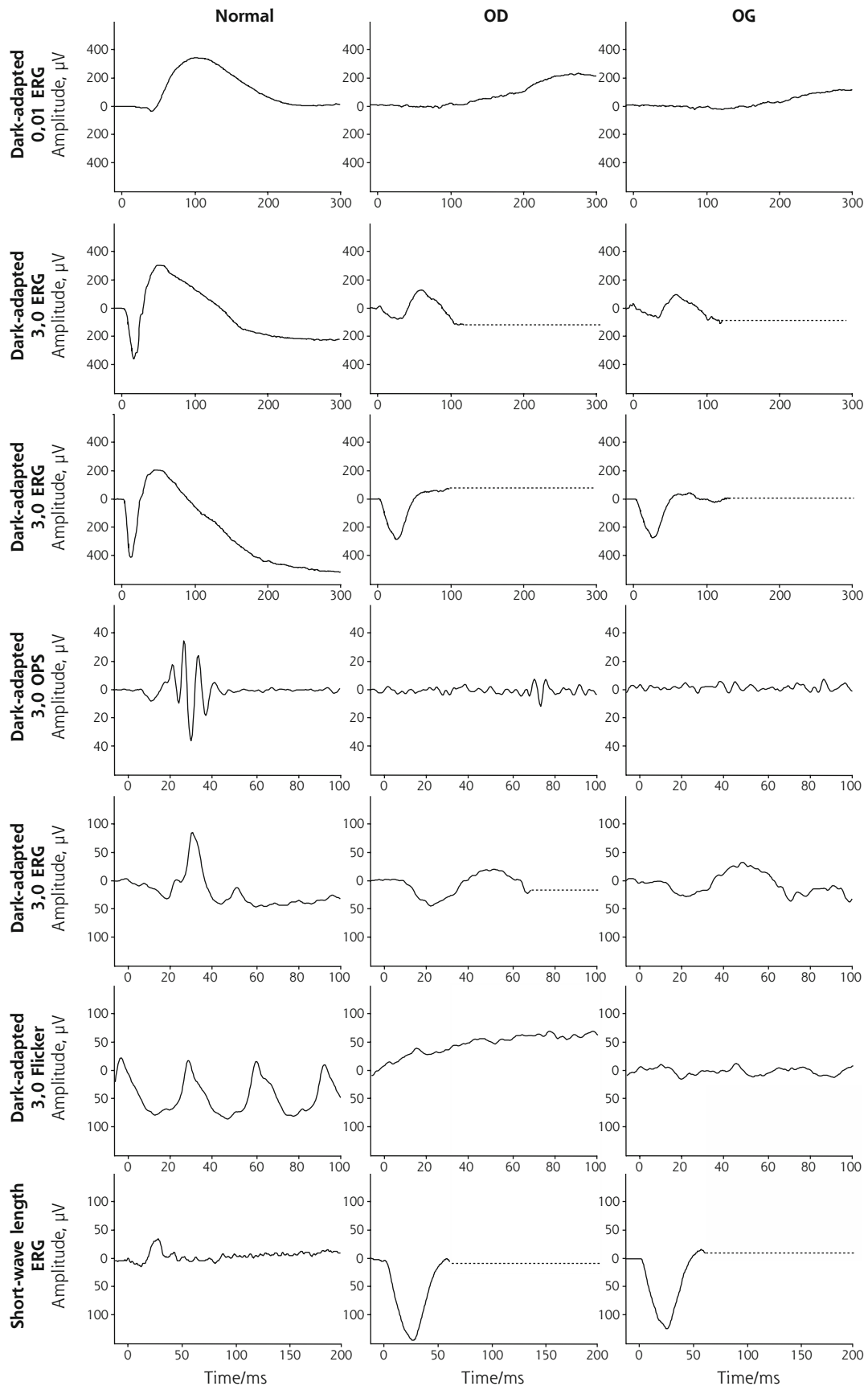


Fig. 15-24 Altérations fonctionnelles du syndrome d'augmentation des cônes bleus à l'électrorétinogramme champ total.

Dans les conditions scotopiques, la réponse au flash de faible intensité (*dark adapted 0.01 ERG*) est non discernable du bruit de fond ; la réponse à un flash standard dans les conditions scotopiques (*dark adapted 3.0 ERG*) ressemble à celle au flash standard dans les conditions photopiques (*light adapted 3.0 ERG*) ; l'amplitude de la réponse au flicker 30 Hz (*light adapted 3.0 Flicker*) dans les conditions photopiques, normalement comprise entre l'amplitude de l'onde a et celle de l'onde b au simple flash standard, est ici inférieure à celle de l'onde a. Enfin, la stimulation à un flash de courte longueur d'onde (*short wave length*) génère une réponse hyperamplée par rapport à la normale. Ces altérations témoignent de l'absence de bâtonnets fonctionnels et d'une augmentation de réponses des cônes sensibles aux courtes longueurs d'onde.

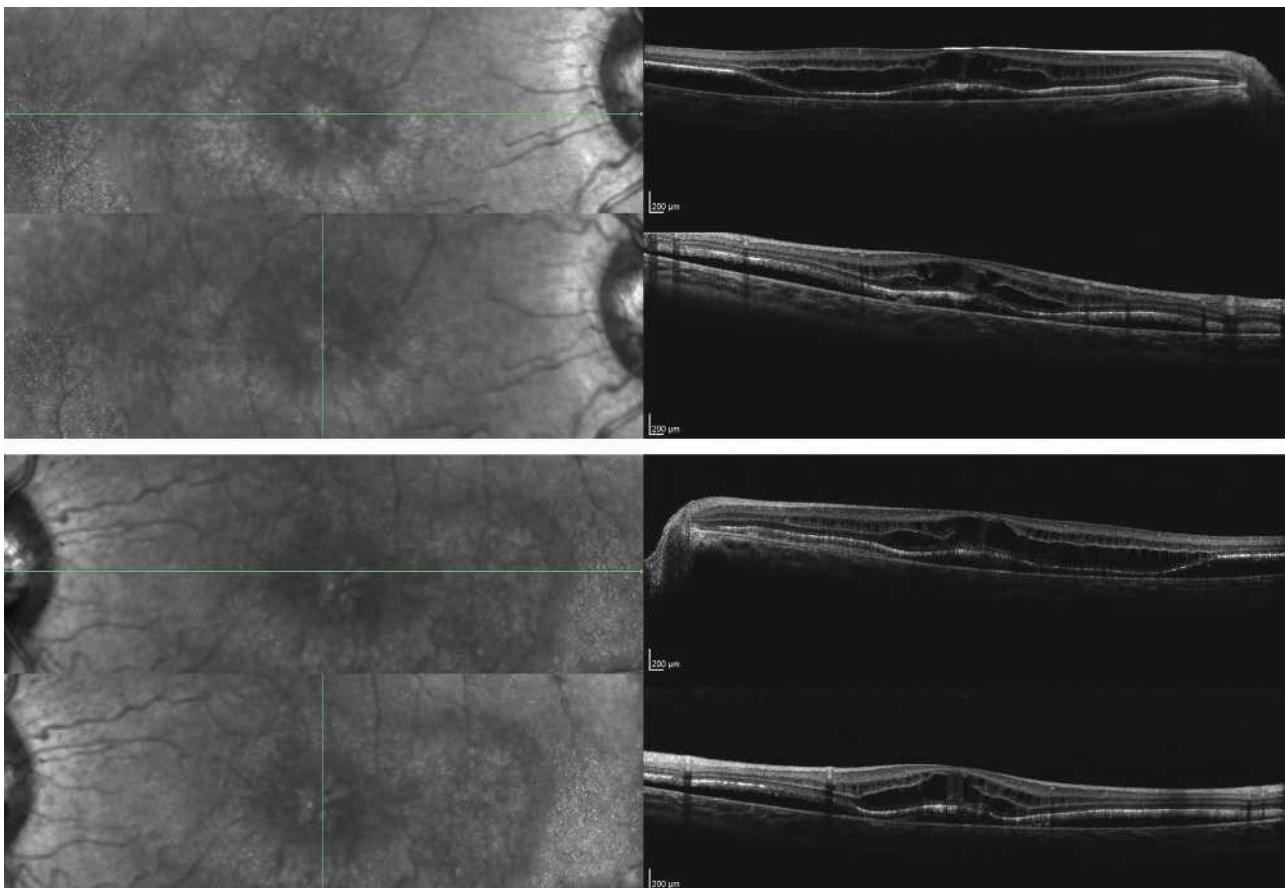
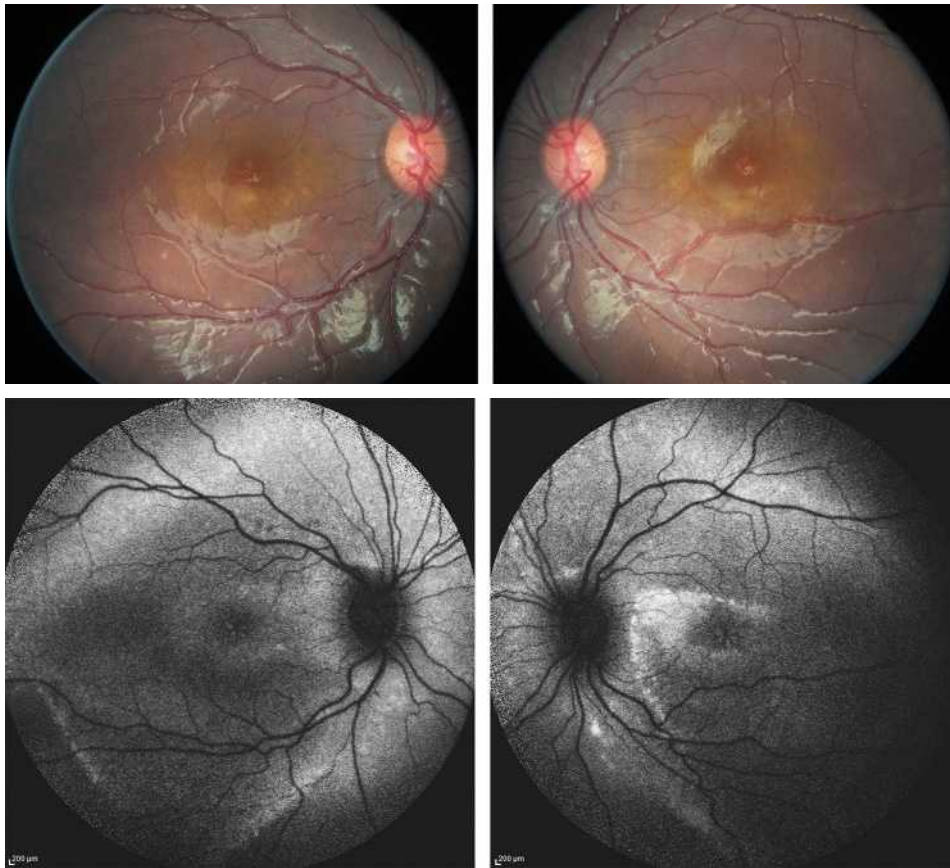


Fig. 15-25 Imagerie rétinienne d'un jeune garçon de 10 ans atteint de bestrophinopathie récessive avec confirmation moléculaire.

a, b. Les rétinothographies (a) révèlent des taches jaunâtres grossières réparties sur le pôle postérieur qui apparaissent hyper-autofluorescentes (b). c. Le SD-OCT retrouve de nombreux kystes intrarétiniens principalement dans les couches nucléaires externe et interne, relativement centrés par rapport à la fovéa ; on note par ailleurs un décollement séreux rétinien avec un épaissement des structures des articles externes des photorécepteurs.

a
b
c

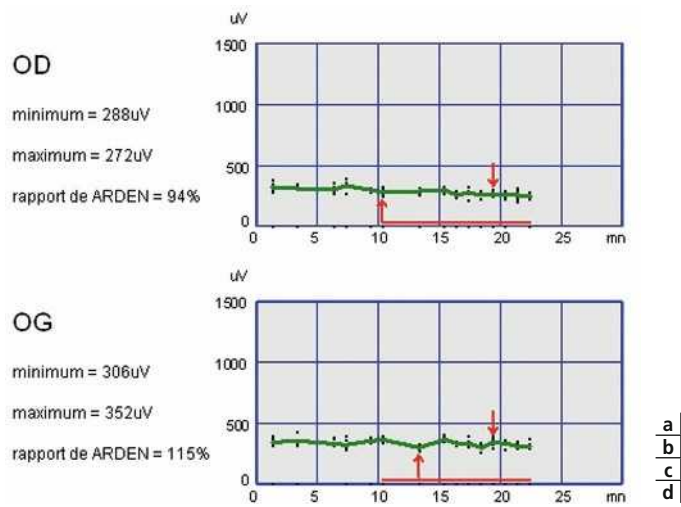
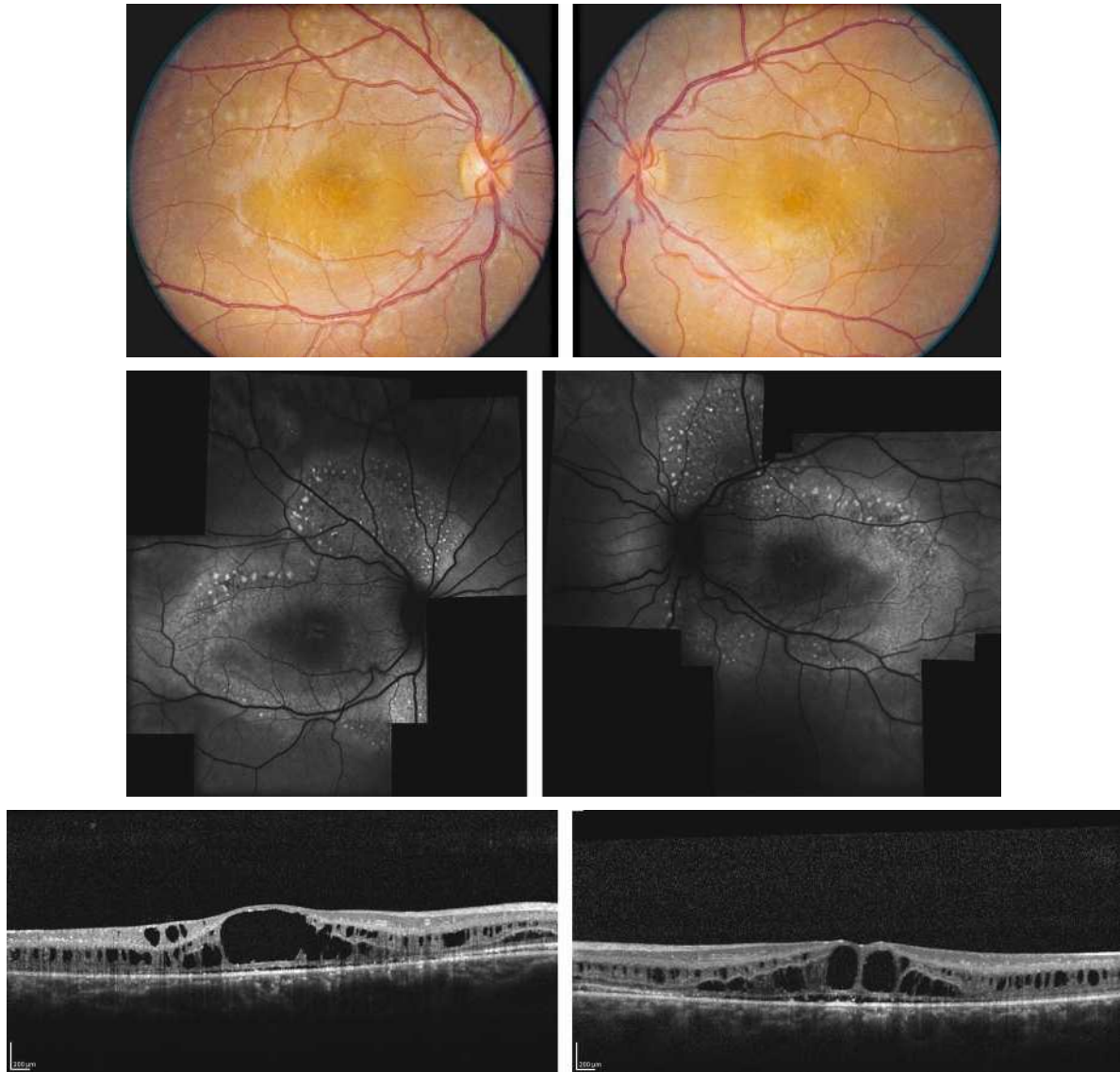


Fig. 15-26 Imagerie rétinienne d'une femme de 35 ans atteinte de bestrophinopathie récessive avec confirmation moléculaire. Comme le cas présenté à la figure 15-25, les rétinothographies (a) révèlent des taches jaunâtres grossières réparties sur le pôle postérieur qui apparaissent hyper-autofluorescentes (b), ainsi que des modifications kystiques maculaires (c). Cependant, chez cette patiente, le décollement séreux persiste mais les structures correspondant aux articles externes des photorécepteurs ont disparu. Aspect de l'EOG correspondant (d).



[14] Peng GH, Ahmad O, Ahmad F, et al. The photoreceptor-specific nuclear receptor Nr2e3 interacts with Crx and exerts opposing effects on the transcription of rod versus cone genes. *Human Molecular Genetics* 2005 ; 14 : 747-64.

[15] Chen J, Rattner A, Nathans J. The rod photoreceptor-specific nuclear receptor Nr2e3 represses transcription of multiple cone-specific genes. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 118-29.

[16] Ahnelt PK. The photoreceptor mosaic. *Eye* 1998 ; 12 : 531-40.

[17] Thompson DA, Ali RR, Banin E, et al. Advancing therapeutic strategies for inherited retinal degeneration : recommendations from the Monaciano Symposium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2015 ; 56 : 918-31.

[18] Genead MA, Fishman GA, McAnany JJ. Efficacy of topical dorzolamide for treatment of cystic macular lesions in a patient with enhanced S-cone syndrome. *Documenta Ophthalmologica Advances in Ophthalmology* 2010 ; 121 : 231-40.

[19] Burgess R, Millar ID, Leroy BP, et al. Biallelic mutation of BEST1 causes a distinct retinopathy in humans. *American Journal of Human Genetics* 2008 ; 82 : 19-31.

[20] Crowley C, Paterson R, Lamey T, et al. Autosomal recessive bestrophinopathy associated with angle-closure glaucoma. *Documenta Ophthalmologica Advances in Ophthalmology* 2014 ; 129 : 57-63.

[21] Borman AD, Davidson AE, O'Sullivan J, et al. Childhood-onset autosomal recessive bestrophinopathy. *Archives of Ophthalmology* 2011 ; 129 : 1088-93.

[22] Fung AT, Yzer S, Goldberg N, et al. New best1 mutations in autosomal recessive bestrophinopathy. *Retina* 2015 ; 35 : 773-82.

[23] Iannaccone A, Kerr NC, Kinnick TR, et al. Autosomal recessive best vitelliform macular dystrophy : report of a family and management of early-onset neovascular complications. *Archives of Ophthalmology* 2011 ; 129 : 211-7.

[24] Boon CJ, van den Born LI, Visser L, et al. Autosomal recessive bestrophinopathy : differential diagnosis and treatment options. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 809-20.

[25] Saksens NT, van Huet RA, van Lith-Verhoeven JJ, et al. Dominant cystoid macular dystrophy. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 180-91.

4 – FOSSETTE COLOBOMATEUSE DE LA PAILLE

J.-B. CONART

L'essentiel

- ▶ La fossette colobomateuse (FC) est une affection congénitale de la papille qui se complique d'un décollement séreux maculaire dans 25 à 75 % des cas.
- ▶ Si une résorption spontanée est possible, le traitement s'impose en cas de baisse de vision prolongée en raison du risque de survenue d'une atrophie de l'épithélium pigmentaire.
- ▶ Son but est de créer une cicatrice chorioretinienne étanche empêchant la diffusion de liquide entre la fossette et l'espace sous-rétinien et de relâcher les tractions du vitré sur la rétine juxtapapillaire.
- ▶ Malgré l'absence de consensus, la vitrectomie associée à une photocoagulation laser et à un tamponnement par gaz semble offrir les meilleurs résultats anatomiques et fonctionnels.

La fossette colobomateuse (FC) de la papille est une affection congénitale rare qui atteint une personne pour onze mille dans la population générale [1]. Elle a été décrite pour la première fois par Wiethen en 1882 [2] et serait liée à un défaut de fermeture de la fente embryonnaire [1, 3]. Elle survient le plus souvent de façon sporadique et touche également les deux sexes [1]. Unilatérale dans 85 à 90 % des cas, elle se situe le plus souvent dans la partie inférotemporale de la papille [1, 3, 4]. Cette affection, habituellement asymptomatique en l'absence de complication, est généralement découverte au décours d'un examen systématique du fond d'œil. Elle peut se compliquer dans 25 à 75 % des cas d'un décollement séreux rétinien maculaire responsable d'une baisse de vision, survenant le plus souvent entre l'âge de 30 et 40 ans [1].

Rappel anatomique et physiopathogénie

Plusieurs barrières anatomiques bloquent normalement la libre circulation du liquide cérébrospinal au niveau de la papille : la barrière hémato-encéphalique, la lame criblée du nerf optique, le tissu intermédiaire de Kuhnt et les jonctions serrées de l'épithélium pigmentaire (EP) de la rétine [5]. Aucune barrière ne s'oppose en revanche à la libre circulation du liquide d'origine vitrénne (fig. 15-27a).

L'origine du liquide contenu dans le décollement séreux rétinien reste controversée avec trois théories :

- l'origine vitrénne du liquide a été évoquée par des études histopathologiques qui ont montré la présence de mucopolysaccharides vitréens au sein de FC [6]. Le passage de gaz ou d'huile de silicone intra-oculaire sous la rétine à travers la fossette ou la possibilité de drainer le liquide sous-rétinien par aspiration devant la fossette étayent cette hypothèse [3, 7] ;

- l'origine cérébrospinale a été proposée par Gass qui a constaté une faiblesse des barrières naturelles au niveau de la fossette [8]. Sur le plan histologique, la FC est en effet une hernie de rétine dysplasique qui s'étend en arrière dans l'espace sous-arachnoïdien à travers une déhiscence de la lame criblée [6] ;

- une origine suprachoroïdienne du liquide avec diffusion à partir des vaisseaux choroïdiens semble moins probable.

En 1988, Lincoff émet l'hypothèse, sur la base de constatations biomicroscopiques, que le liquide issu de la fossette commence par infiltrer la couche des fibres optiques puis crée une séparation pseudo-schistique des couches internes de la rétine [9]. Le décollement séreux rétinien ne serait donc qu'une conséquence de ce schisis intrarétinien, le liquide accédant secondairement à l'espace sous-rétinien à partir d'une déhiscence située dans les couches externes [1, 9]. Le vitré semble également jouer un rôle important dans la pathogénie du décollement maculaire avec régression spontanée du décollement séreux rétinien et des phénomènes angiographiques chez des patients ayant réalisé leur décollement postérieur du vitré [7]. Plusieurs auteurs ont par ailleurs rapporté la présence d'une déhiscence dans le tissu fibrogial recouvrant

le toit de la fossette, autorisant le passage de vitré liquéfié dans l'espace sous-rétinien [1]. Cette théorie a été étayée par l'efficacité des traitements visant à diminuer ou supprimer les tractions du vitré sur la rétine juxtapapillaire et/ou maculaire : injection intravitréenne de gaz, vitrectomie voire indentation maculaire [3].

Finalement, le décollement séreux rétinien maculaire serait lié à un mécanisme mixte, tractionnel et rhegmatogène [5] : la maladie débiterait par une exagération du passage transpapillaire de divers fluides (cérébrospinal, issu de la choriocapillaire) en raison de l'anomalie des barrières (fig. 15-27b). Initialement pompé par les cellules de l'épithélium pigmentaire, le liquide sous-rétinien finirait par s'accumuler sous la rétine lorsque la capacité d'absorption des cellules pigmentaires est dépassée. L'anomalie des barrières entraîne également un passage de liquide dans la cavité vitréenne entraînant une liquéfaction précoce du vitré puis des tractions dans l'aire papillaire et enfin la formation d'une déchissance sur le toit ou le bord de la fossette.

I Aspect clinique

La FC apparaît sous la forme d'une dépression focale grise, blanche ou jaune le plus souvent localisée dans la partie inférotemporale de la papille (fig. 15-28a) [1, 4]. Cette variation de couleur serait liée à la présence d'un tissu fibroglial recouvrant le toit de la fossette. La FC peut être isolée ou associée à un colobome irien ou chorioretinien (fig. 15-28b).

Habituellement asymptomatique en l'absence de complications, la FC peut parfois être responsable d'altérations du champ visuel par atteinte des fibres nerveuses [4]. La principale cause de baisse de vision est liée à la survenue dans 25 à 75 % des cas d'une infiltration rétinienne visible sous la forme d'un décollement séreux rétinien maculaire parfois associé à une dégénérescence kystique de la rétine ou à une déchissance localisée dans les couches externes (fig. 15-29) [1, 3]. Des remaniements de l'EP

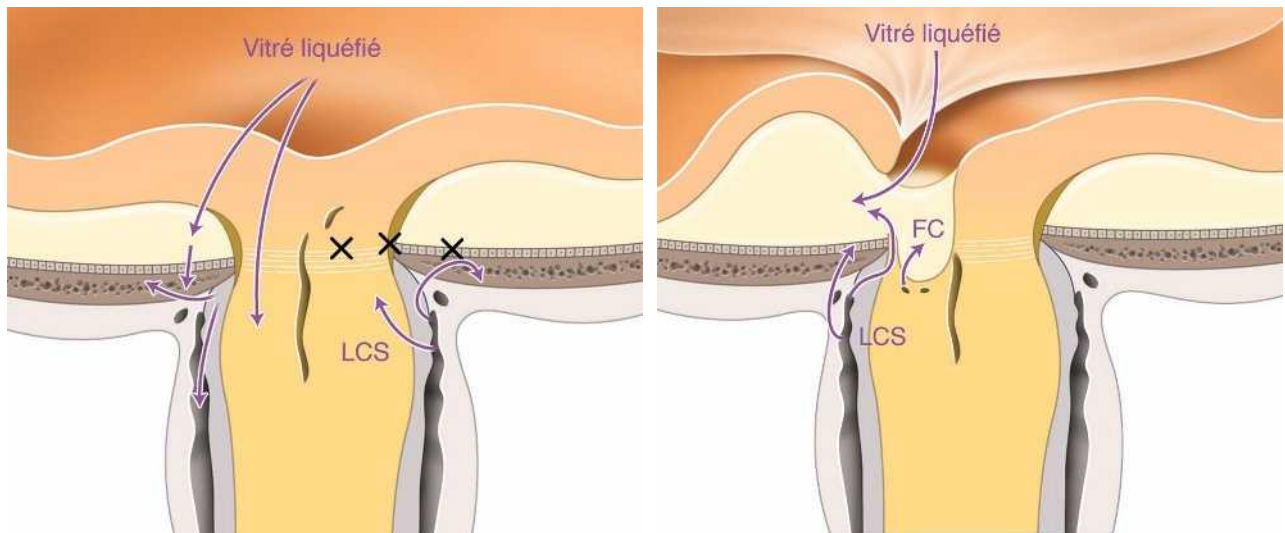


Fig. 15-27 Rappel anatomique.

a. Barrières anatomiques au niveau de la tête du nerf optique. b. Disparition des barrières anatomiques en cas de fossette colobomateuse. FC : fossette colobomateuse ; LCS : liquide cérébrospinal.

a | b



Fig. 15-28 Fossette colobomateuse de la papille.

a. Isolée. b. Associée à un colobome chorioretinien.

a | b

consécutifs à une absorption accrue de liquide sous-rétinien peuvent apparaître secondairement et entraîner une baisse de vision persistante même si une résorption spontanée peut survenir dans environ 25 % des cas [1].

Examen complémentaire

L'OCT constitue le principal examen dans le diagnostic et le suivi des FC compliquées de décollement séreux rétinien. Le concept de structure bilaminaire proposé par Lincoff (fig. 15-30) [9] a été confirmé par plusieurs études montrant l'existence d'un espace schisique dans la rétine interne reliant directement la fossette au soulèvement maculaire (fig. 15-31 et 15-32a) [1, 10] : le fluide intrarétinien accéderait secondairement à l'espace sous-rétinien à travers une déchirance située dans les couches externes, parfois visible à l'OCT [3, 11]. Des études plus récentes utilisant le SD-OCT ont montré que le liquide issu de la fossette pouvait pénétrer et s'accumuler dans différentes couches de la rétine [11, 12]. Imamura et al. ont

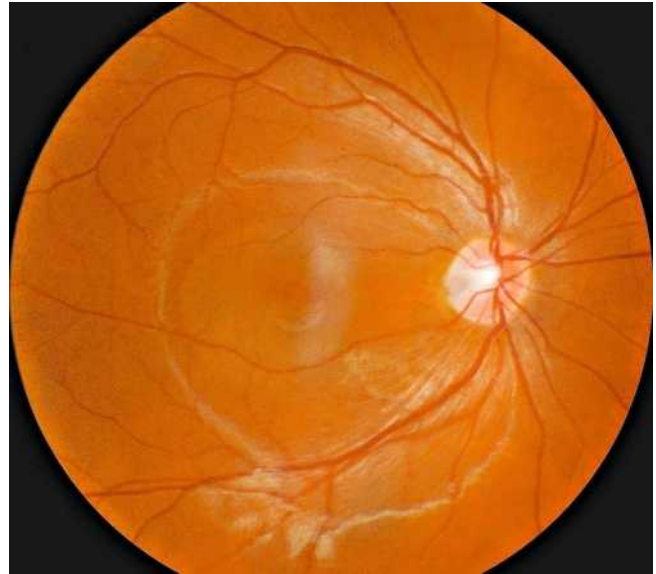


Fig. 15-29 Décollement maculaire compliquant une fossette colobomateuse.

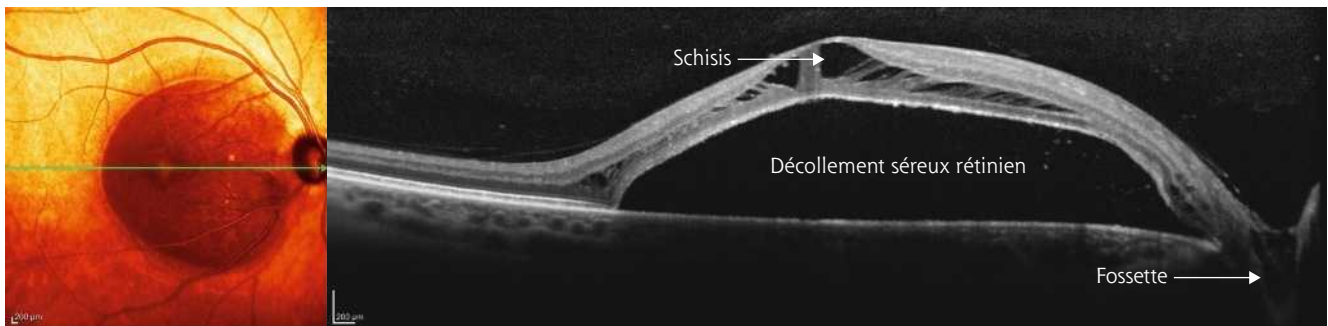


Fig. 15-30 Soulèvement bilaminaire (SD-OCT) : schisis des couches internes ; soulèvement séreux rétinien.

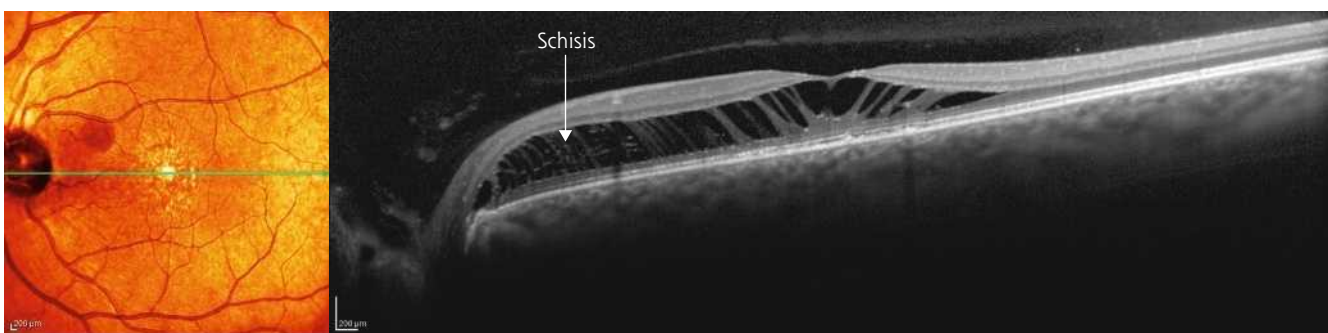


Fig. 15-31 Séparation schisique intrarétinienne (SD-OCT).

a. On ne note pas de décollement séreux rétinien associé. b. Fin espace schisique reliant le liquide intrarétinien à la fossette colobomateuse

a
b

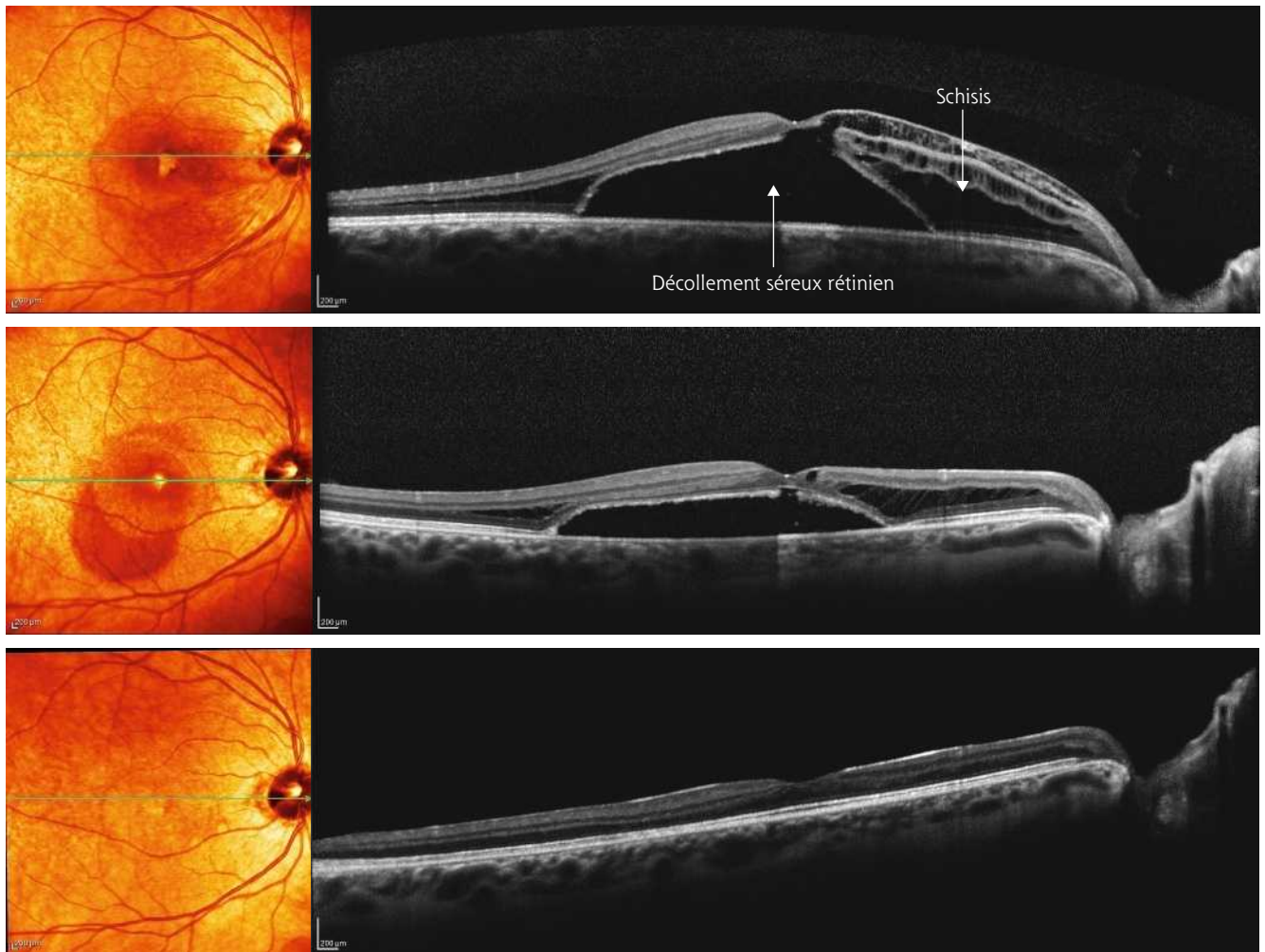


Fig. 15-32 Évolution postopératoire d'un patient traité par vitrectomie-gaz (SD-OCT).
 a. Avant chirurgie, soulèvement bilaminaire. b. À 3 mois postopératoires, régression du décollement séreux rétinien et du schisis. c. À 6 mois postopératoires, résorption complète du liquide intra- et sous-rétinien.

a
b
c

ainsi observé, sur les 16 patients de leur série, que le fluide s'accumulait principalement dans la couche nucléaire externe (94 %), puis dans la couche nucléaire interne (81 %), la couche des cellules ganglionnaires (44 %) et sous la membrane limitante interne (13 %) [11]. Un décollement séreux rétinien était retrouvé chez 69 % des patients et associé à une déchissance dans les couches externes dans 27 % des cas. Pour Roy et al., les couches externes de la rétine sont systématiquement atteintes et représentent le point de départ du fluide intrarétinien vers les autres couches [12].

I Traitement

La prise en charge des FC compliquées de décollement séreux rétinien ne fait pas l'objet d'un consensus. De nombreuses thérapeutiques ont été proposées comprenant : une photocoagulation laser seule ou associée à une injection intravitréenne de gaz, une vitrectomie ou la mise en place d'une indentation maculaire [1, 3, 5]. Si une résorption spontanée du liquide sous-rétinien est observée dans 25 % des cas, le traitement s'impose en cas de baisse de vision prolongée en raison du risque de survenue à long terme d'une dégénérescence kystique de la rétine ou d'une atrophie de

l'EP limitant la récupération fonctionnelle [1]. Le but est de créer une barrière empêchant tout passage de liquide entre la fossette et l'espace sous-rétinien et de diminuer les tractions du vitré sur la rétine juxtapapillaire. Les principaux traitements et leurs résultats sont rapportés dans le tableau 15.1.

■ PHOTOCOAGULATION LASER SEULE

En 1969, Gass propose l'utilisation d'une photocoagulation laser du bord temporal de la papille pour créer une cicatrice chorioretinienne étanche isolant la fossette de l'espace sous-rétinien [8]. Les premiers résultats sont toutefois décevants puisqu'il n'obtient aucune réapplication chez les deux patients. Plusieurs séries sont par la suite publiées avec une efficacité variant de 0 à 100 % [7, 9, 13, 14] ! Par ailleurs le succès anatomique ne s'accompagne pas toujours d'une amélioration fonctionnelle également liée à l'état rétinien sous-jacent [14]. La résorption du liquide sous-rétinien est souvent lente et peut durer plusieurs mois. Le laser ne s'accompagne pas d'altération du champ visuel car les fibres nerveuses sont préservées si la mise au point se fait sur les plans profonds. La technique consiste à appliquer plusieurs rangées d'impacts confluent en temporal de la papille, dans la zone de soulèvement, avec une puissance suffisante pour obtenir des impacts blanc-jaune [5].



Tableau 15-1 – Décollement séreux rétinien compliquant une fossette colobomateuse de la papille : principaux traitements utilisés avec leurs résultats anatomiques.

Auteurs, année	Type d'étude	Yeux <i>n</i>	Résorption du DSR maculaire <i>n</i> (%)	Délai de résorption Mois (intervalle)	Gain visuel <i>n</i> (%)	Méthodes de traitement
Bonnet, 1991 [7]	Rétrospective	25	2/4 (50) 0/9 (0) 3/8 (38)* 3/3 (100) 2/2 (100)*	84–96 NC NC NC NC	NC NC NC NC NC	Surveillance Photocoagulation laser Photocoagulation laser + injection intravitréenne de SF6 Photocoagulation laser + injection intravitréenne de C3F8 Injection intravitréenne de C3F8
Gass, 1969 [8]	Rétrospective	2	0/2 (0)	–	–	Photocoagulation laser
Lincoff, 1988 [9]	Rétrospective	5	3/5 (60)	NC	NC	Photocoagulation laser
Annesley, 1987 [13]	Rétrospective	5	4/5 (80)	NC	NC	Photocoagulation laser
Mustonen, 1972 [14]	Rétrospective	3	3/3 (100)	12–24	1/3 (33)	Photocoagulation laser
Akiyama, 2014 [15]	Rétrospective	8	4/8 (50)**	5–20	8/8 (100)	Injection intravitréenne de SF6
Sandali, 2011 [16]	Rétrospective	20	2/6 (33) 8/11 (73)* 2/3 (67)* 5/5 (100)*	NC 5–21 2 3–10	NC 8/11 (73) 2/3 (67) 5/5 (100)	Photocoagulation laser Photocoagulation laser + injection intravitréenne de C3F8 Vitrectomie + laser + gaz Vitrectomie + pelage membrane limitante interne + laser + gaz
Yanyali, 1993 [17]	Rétrospective	18	17/18 (94)**	NC	12/18 (67)	Photocoagulation laser + injection intravitréenne de SF6 Photocoagulation laser + injection intravitréenne de C3F8
Hirakata, 2012[18]	Rétrospective	8	7/8 (88)	6–16	7/8 (88)	Vitrectomie
Shukla, 2012 [19]	Prospective	7	6/7 (86)*	NC	6/7 (86)	Vitrectomie + pelage membrane limitante interne + laser + gaz
Ooto, 2014 [21]	Rétrospective	18	17/18 (94)	2–11	11/18 (61)	Vitrectomie + fenestration
Theodossiadis, 2001 [22]	Rétrospective	26	24/26 (92)	7–9	22/26 (85)	Indentation du pôle postérieur

* Certains patients ont bénéficié d'un traitement préalable par laser seul ou associé à une injection intravitréenne de gaz (échec).

** Certains patients ont bénéficié d'une nouvelle injection intravitréenne de gaz en cas de mauvaise réponse ou de récurrence du décollement séreux rétinien.

C3F8 : perfluoropropane ; DSR : décollement séreux rétinien ; NC : non communiqué ; SF6 : hexafluorure de soufre.

■ INJECTION INTRAVITRÉENNE DE GAZ ET POSITIONNEMENT

En 1998, Lincoff décrit le déplacement du liquide sous-rétinien en dehors de la région maculaire, après injection d'une bulle de gaz dans la cavité vitréenne, la rétine se réappliquant progressivement par glissement du liquide vers le bas [10]. L'efficacité est toutefois temporaire probablement du fait de la persistance d'une séparation schistique des couches internes de la rétine permettant le passage secondaire de fluide dans l'espace sous-rétinien. Akiyama et

al. ont constaté un succès sans récurrence dans quatre cas sur huit après injection intravitréenne de 0,3 mL d'hexafluorure de soufre (SF6) pur suivi d'un positionnement pendant 5 jours [15].

■ PHOTOCOAGULATION, TAMPONNEMENT PAR GAZ ET POSITIONNEMENT

Plusieurs auteurs ont associé les trois traitements ci-dessus avec photocoagulation laser, tamponnement par gaz pour créer une barrière étanche, déplacer le liquide sous la rétine en dehors de

la macula et agir sur la part rhéomatogène du décollement. En 1991, Bonnet constate une régression complète du décollement séreux rétinien dans trois cas sur huit après injection d'hexafluorure de soufre (SF6) et dans trois cas sur trois après injection de perfluoropropane (C3F8), suggérant une légère supériorité des gaz à durée de vie plus longue [7]. Cette technique permet d'obtenir un succès anatomique dans plus de trois quarts des cas [16, 17]. Le laser est réalisé avant ou après l'injection d'une bulle de gaz dans la cavité vitréenne, suivie d'un positionnement face vers le sol de durée variable selon le type de gaz utilisé.

■ TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

L'efficacité relative des techniques précédemment décrites et l'implication présumée des tractions du vitré dans la survenue et les récurrences du décollement séreux rétinien ont conduit à proposer la vitrectomie en première intention pour le traitement des FC compliquées. La vitrectomie est complète, associée ou non à un pelage de la membrane limitante interne (MLI) maculaire [1, 3, 18, 19]. Les taux de réapplication sont bons même si le pelage de la MLI reste controversé en raison du risque de survenue d'un trou maculaire en postopératoire [19].

D'autres auteurs préconisent d'associer la vitrectomie à une photocoagulation laser et à un tamponnement par gaz avec des résultats très satisfaisants (80 à 100 % de succès) (voir fig. 15-32 et eCas clinique 15.1) [3, 16, 19]. Le laser faciliterait en effet la résorption du liquide sous-rétinien en stimulant les cellules de l'épithélium pigmentaire et diminuerait les risques de récurrence après vitrectomie [5]. La bulle de gaz, quant à elle, permet de déplacer le liquide en dehors de la région maculaire et agit sur la composante rhéomatogène du décollement, favorisant la formation d'une barrière étanche. Spaide et al. ont également suggéré de réaliser une fenestration dans les couches internes de la rétine juxtapapillaire afin de favoriser la migration du fluide intrarétinien dans la cavité vitréenne même si son effet reste débattu [20, 21].

Il faut souligner que, dans tous les cas, la résorption du liquide intra- et sous-rétinien est longue et peut prendre plusieurs mois. La nécessité du laser et du tamponnement par gaz est discutée ; Hirakata et al. ont publié une série de patients opérés par vitrectomie sans laser, ni tamponnement par gaz, avec un taux de succès égal à 90 %, et une réapplication rétinienne complète après un délai moyen de 12 mois [18]. Récemment, Teke et Citirik ont comparé deux séries de FC compliquées de décollement rétinien, l'une traitée par vitrectomie, laser et tamponnement par gaz, l'autre par vitrectomie seule. Les résultats anatomiques et fonctionnels ont été identiques dans les deux séries, mais la réapplication rétinienne a été significativement plus courte dans le groupe de patients ayant bénéficié d'un tamponnement par gaz (durée moyenne de réapplication : $20,9 \pm 3,2$ mois) par rapport au groupe traité par vitrectomie seule (durée moyenne de réapplication : $25,5 \pm 4$ mois) [22].

Enfin, Theodosiadis et al. ont proposé une indentation du pôle postérieur par une éponge sclérale pour limiter la migration du liquide intrarétinien et diminuer les tractions du vitré sur la rétine juxtapapillaire [23]. Les résultats anatomiques et visuels sont excellents, mais cette technique difficile nécessite un certain apprentissage.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Georgalas I, Ladas I, Georgopoulos G, Petrou P. Optic disc pit : a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 ; 249 : 1113-22.
- [2] Wiethe T. Ein Fall von angeborener Deformität der Sehnervenpapille. *Arch Augenheilkd* 1882 ; 11 : 14-9.
- [3] Jain N, Johnson MW. Pathogenesis and treatment of maculopathy associated with cavitory optic disc anomalies. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 158 : 423-35.
- [4] Brodsky MC. Congenital optic disk anomalies. *Surv Ophthalmol* 1994 ; 39 : 89-112.
- [5] Caputo G. Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson 2011 ; 64 : 465-72.
- [6] Ferry AP. Macular detachment associated with congenital pit of the optic nerve head. pathologic findings in two cases simulating malignant melanoma of the choroid. *Arch Ophthalmol* 1963 ; 70 : 346-57.
- [7] Bonnet M. Serous macular detachment associated with optic nerve pits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991 ; 229 : 526-32.
- [8] Gass JD. Serous detachment of the macula. Secondary to congenital pit of the optic nervehead. *Am J Ophthalmol* 1969 ; 67 : 821-41.
- [9] Lincoff H, Lopez R, Kreissig I, et al. Retinoschisis associated with optic nerve pits. *Arch Ophthalmol* 1988 ; 106 : 61-7.
- [10] Lincoff H, Kreissig I. Optical coherence tomography of pneumatic displacement of optic disc pit maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1998 ; 82 : 367-72.
- [11] Imamura Y, Zweifel SA, Fujiwara T, et al. High-resolution optical coherence tomography findings in optic pit maculopathy. *Retina* 2010 ; 30 : 1104-12.
- [12] Roy R, Waanbah AD, Mathur G, et al. Optical coherence tomography characteristics in eyes with optic pit maculopathy. *Retina* 2013 ; 33 : 771-5.
- [13] Annesley W, Brown G, Bolling J, et al. Treatment of retinal detachment with congenital optic pit by krypton laser photocoagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987 ; 225 : 311-4.
- [14] Mustonen E, Varonen T. Congenital pit of the optic nerve head associated with serous detachment of the macula. *Acta Ophthalmol* 1972 ; 50 : 689-98.
- [15] Akiyama H, Shimoda Y, Fukuchi M, et al. Intravitreal gas injection without vitrectomy for macular detachment associated with an optic disc pit. *Retina* 2014 ; 34 : 222-7.
- [16] Sandali O, Barale PO, Bui Quoc E, et al. Résultats à long terme du traitement des fossettes colobomateuses associées à un décollement séreux de la macula : à propos de 20 cas. *J Fr Ophtalmol* 2011 ; 34 : 532-8.
- [17] Yanyali A, Bonnet M. Traitement du décollement maculaire compliquant une fossette colobomateuse de la papille : résultats à long terme de l'association photocoagulation-gaz. *J Fr Ophtalmol* 1993 ; 16 : 523-31.
- [18] Hirakata A, Inoue M, Hiraoka T, McCuen BW 2nd. Vitrectomy without laser treatment or gas tamponade for macular detachment associated with an optic disc pit. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 810-8.
- [19] Shukla D, Kalliath J, Tandon M, Vijayakumar B. Vitrectomy for optic disc pit with macular schisis and outer retinal dehiscence. *Retina* 2012 ; 32 : 1337-42.
- [20] Spaide RF, Fisher Y, Ober M, Stoller G. Surgical hypothesis : inner retinal fenestration as a treatment for optic disc pit maculopathy. *Retina* 2006 ; 26 : 89-91.
- [21] Ooto S, Mittra RA, Ridley ME, Spaide RF. Vitrectomy with inner retinal fenestration for optic disc pit maculopathy. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 1727-33.
- [22] Theodosiadis GP, Theodosiadis PG. Optical coherence tomography in optic disc pit maculopathy treated by the macular buckling procedure. *Am J Ophthalmol* 2001 ; 132 : 184-90.
- [23] Teke MY, Citirik M. 23 Gauge vitrectomy, endolaser, and gas tamponade versus vitrectomy alone for serous macular detachment associated with optic disc pit. *Am J Ophthalmol* 2015 ; 160 : 779-85.



5 – ŒDÈME INTRARÉTINIEN ET DÉCOLLEMENT SÉREUX RÉTINIEN SECONDAIRE À LA DYVERSION PAPILLAIRE

S.-Y. COHEN

L'essentiel

- ▶ La dysversion papillaire est une anomalie congénitale correspondant à un axe oblique de la tête du nerf optique.
- ▶ L'atteinte papillaire s'accompagne d'une déformation de la partie inférieure du globe donnant un aspect d'« héli-rétine de myope ».
- ▶ Les principales complications se situent au niveau du changement de courbure de ces deux héli-rétines.
- ▶ Le décollement séreux rétinien parfois responsable de la baisse visuelle est fluctuant.

La dysversion papillaire est une anomalie congénitale relativement fréquente. Elle toucherait entre 1 et 3 % de la population générale [1, 2]. Elle correspond à un axe oblique de la tête du nerf optique associé à une antéversion de la partie supérieure de la papille, d'où le terme de *tilted disc* dans la littérature anglo-saxonne. Différentes anomalies du fond d'œil peuvent être observées en association avec la dysversion : un croissant atrophique péripapillaire inférieur ou inféronasal ; des anomalies d'insertion des vaisseaux avec trajet initialement nasal des vaisseaux rétinien desservant la partie temporale du fond d'œil ; un staphylome inférieur. L'anomalie est due à un retard de fermeture de la fente embryonnaire dans les tout premières semaines de la vie intra-utérine. Elle correspond à une forme mineure de colobome [2]. L'analyse en IRM tridimensionnelle a montré que l'anomalie principale est une déformation de la partie inférieure du globe située au-dessous du nerf optique avec un degré de myopie variable

selon la position respective de la fovéa et de la protrusion inférieure [3].

La dysversion papillaire a plusieurs conséquences cliniques. L'acuité visuelle des patients est en règle inférieure à la normale. Ces patients présentent de plus un astigmatisme myopique, complexe. Les analyses du champ visuel peuvent mettre en évidence un scotome relatif pouvant ressembler à un scotome de type Bjerrum supérieur. Un amincissement de la couche des fibres optiques peut être observé autour de la papille.

Différentes complications ont été rapportées en association avec la dysversion papillaire : altérations pigmentaires en bande, situées à la jonction entre la rétine de courbure normale et le staphylome inférieur ou prenant un aspect en T [4, 5], néovascularisation choroïdienne (fig. 15-33) ou vasculopathie polypoïdale choroïdienne observée également dans la même zone de jonction [6, 7]. Plus rarement, des plis chorioretiniens [8] ou des anomalies de la jonc-

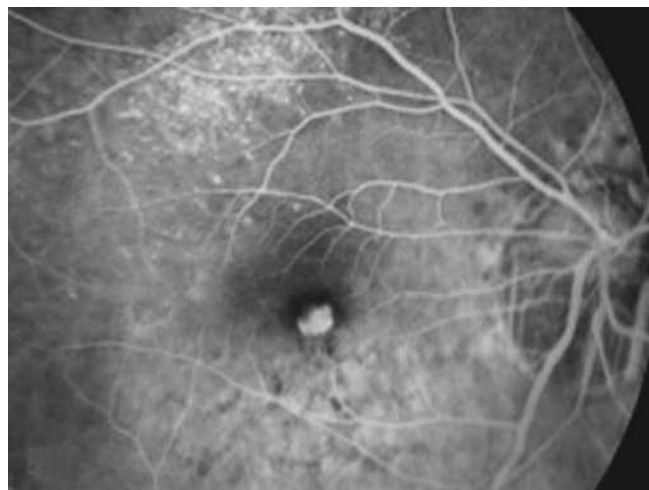
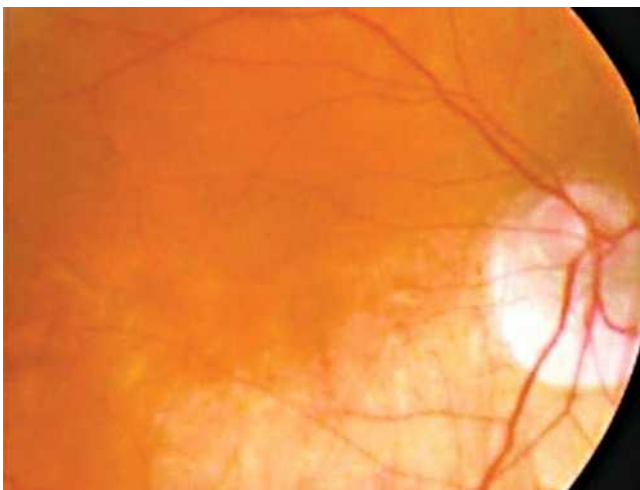


Fig. 15-33 Dysversion papillaire typique compliquée de néovascularisation choroïdienne.

a. Rétinographie en couleurs montrant une obliquité de la tête du nerf optique, un croissant « atrophique » inférieur, et une pâleur relative de la partie inférieure du fond d'œil, correspondant à l'aire du staphylome. b. Angiographie à la fluorescéine montrant une néovascularisation « visible » ou « classique », rétrofovéolaire, développée dans la zone de jonction entre le staphylome et la rétine de courbure normale.

a | b

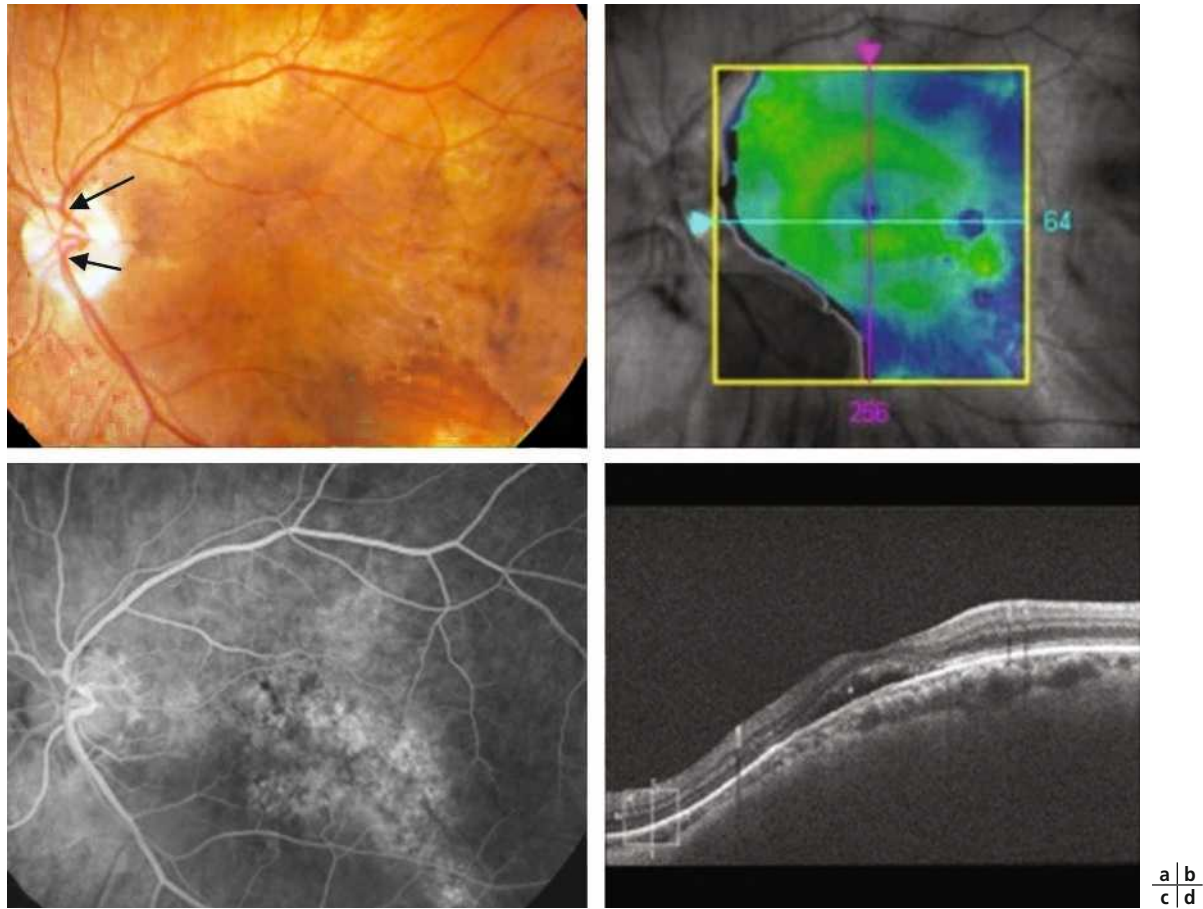


Fig. 15-34 Dysversion papillaire compliquée de décollement séreux rétinien.

a. Rétinographie en couleurs montrant une dysversion papillaire avec trajet anormal des vaisseaux rétiniens à la papille (départ à direction nasale, suivie d'un coude permettant une direction vers la partie temporale du fond d'œil, flèches). b. Cartographie incomplète de l'OCT très typique des anomalies de courbure du globe oculaire. c. Angiographie à la fluorescéine montrant des altérations pigmentaires dans l'aire de jonction entre le staphylome inférieur et la rétine de courbure normale. d. Coupe verticale de l'OCT montrant la présence d'un décollement séreux rétinien maculaire.

tion vitréorétinienne (membrane épitréinienne, aspect de trou lamellaire) ont été rapportés [9].

La complication spécifique nous intéressant dans le cadre de ce rapport est l'existence de décollements séreux rétininiens (fig. 15-34). Initialement, ces décollements séreux ont été décrits associés à des points de fuite évoquant fortement une chorioretinopathie séreuse centrale [10]. Ces décollements séreux surviennent dans la zone de jonction entre la courbure normale du globe et le staphylome inférieur. Ils ont été également observés à la jonction entre un staphylome postérieur et la rétine antérieure [11]. Il faut souligner la proximité de ces anomalies avec celles observées dans le syndrome de macula bombée. Il s'agit également d'une anomalie de courbure du globe oculaire se compliquant fréquemment d'un décollement séreux rétinien chronique [12].

Depuis l'utilisation courante de l'OCT maculaire, il est fréquent d'observer des zones de décollement séreux rétinien maculaire chez les patients atteints de dysversion papillaire. Cette anomalie a été observée dans 17 à 41 % des yeux présentant une dysversion.

L'angiographie à la fluorescéine ne montre pas toujours de point de fuite bien individualisé. L'aspect du fond d'œil peut alors être confondu soit avec une néovascularisation choroïdienne occulte, soit avec une chorioretinopathie séreuse centrale chronique d'autant que des altérations pigmentaires peuvent prendre un aspect en coulée gravitationnelle. Ces décollements séreux rétininiens ont fréquemment une évolution fluctuante avec des poussées ou des épisodes de réapplication de la rétine sensorielle.

L'origine exacte de ces décollements est inconnue. Cependant, il a été montré qu'à la partie inférieure de ces décollements pouvait être observé un amincissement choroïdien. Des turbulences hémodynamiques choroïdiennes pourraient donc être à l'origine de la formation de ces zones de soulèvement. Dans la macula bombée, un amincissement choroïdien périmaculaire est également observé. Les décollements séreux observés dans les deux affections pourraient donc avoir la même origine choroïdienne.

Des tentatives thérapeutiques ont été proposées. La photocoagulation au laser des points de fuite a été jugée efficace dans certains cas [10]. La thérapie photodynamique et les injections intravitréennes d'anti-VEGF ne semblent pas donner de résultats probants [13, 14]. Il faut souligner que la thérapie photodynamique présente également le risque d'altérer l'épithélium pigmentaire déjà probablement aminci chez ces patients. Ces décollements séreux rétininiens n'ont donc pas trouvé pour l'instant de solution thérapeutique acceptable.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Population prevalence of tilted optic disks and the relationship of this sign to refractive error. *Am J Ophthalmol* 2002 ; 133 : 679-85.
- [2] Apple DJ, Rabb MF, Walsh PM. Congenital anomalies of the optic disc. *Surv Ophthalmol* 1982 ; 27 : 3-41.
- [3] Shinohara K, Moriyama M, Shimada N, et al. Analyses of shape of eyes and structure of optic nerves in eyes with tilted disc syndrome by swept-source optical coherence tomography and three-dimensional magnetic resonance imaging. *Eye (Lond)* 2013 ; 27 : 1233-41.



[4] Giuffrè G. Chorioretinal degenerative changes in the tilted disc syndrome. *Int Ophthalmol* 1991 ; 15 : 1-7.
 [5] Cohen SY, Dubois L, Ayrault S, Quentel G. T-shaped pigmentary changes in tilted disc syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2009 ; 19 : 876-9.
 [6] Prost M, De Lacy JJ. Choroidal neovascularization in tilted disc syndrome. *Int Ophthalmol* 1988 ; 12 : 131-5.
 [7] Mauget-Fâysse M, Cornut PL, Quaranta El-Maftouhi M, Leys A. Polypoidal choroidal vasculopathy in tilted disc syndrome and high myopia with staphyloma. *Am J Ophthalmol* 2006 ; 142 : 970-5.
 [8] Cohen SY, Quentel G. Chorioretinal folds as a consequence of inferior staphyloma associated with tilted disc syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 ; 244 : 1536-8.

[9] Cohen SY, Dubois L, Nghiem-Buffet S, et al. Spectral domain optical coherence tomography analysis of macular changes in tilted disc syndrome. *Retina* 2013 ; 33 : 1338-45.
 [10] Cohen SY, Quentel G, Guiberteau B, et al. Macular serous retinal detachment caused by subretinal leakage in tilted disc syndrome. *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 1831-4.
 [11] Leys AM, Cohen SY. Subretinal leakage in myopic eyes with a posterior staphyloma or tilted disc syndrome. *Retina* 2002 ; 22 : 659-65.
 [12] Gaucher D, Erginay A, Lecleire-Collet A, et al. Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma. *Am J Ophthalmol* 2008 ; 145 : 909-14.
 [13] Milani P, Pece A, Pierro L, et al. Bevacizumab for macular serous neuroretinal detachment in tilted disc syndrome. *J Ophthalmol* 2010 ; 2010 : 970580.
 [14] Donati MC, Miele A, Abbruzzese G, et al. Treatment of macular serous neuroretinal detachment in tilted disc syndrome : report of 3 cases. *Eur J Ophthalmol* 2013 ; 23 : 267-70.

6 – ŒDÈME MACULAIRE MICROKYSTIQUE ET ŒDÈME MACULAIRE PAR HYPOTONIE

A. BRON, C. VIGNAL, C. CREUZOT-GARCHER

L'essentiel

- ▶ Les œdèmes maculaires microkystiques (OMM) constituent une nouvelle entité clinique mise en évidence grâce aux progrès de l'OCT. Ces lésions apparaissent comme des structures kystiques hyporéfléctives périmaculaires. Ces faux œdèmes ne sont pas l'apanage des neuropathies optiques. Leur signification et leurs conséquences cliniques demandent à être précisées dans des séries plus nombreuses et longitudinales.
- ▶ La maculopathie par hypotonie survient dans des situations prévisibles (trabéculéctomie, cyclodialyse traumatique) et demande un examen soigneux pour bien la dépister et suivre son évolution. Son diagnostic précoce est indispensable pour éviter de pérenniser cette situation source de baisse visuelle.

Des aspects trompeurs d'œdème maculaire peuvent se rencontrer dans plusieurs situations cliniques. Ici nous décrivons deux tableaux cliniques qui peuvent orienter vers un œdème maculaire, les œdèmes maculaires microkystiques (OMM) et les maculopathies par hypotonie.

I Œdèmes maculaires microkystiques

Quel que soit leur mécanisme, les neuropathies optiques (NO) ont comme conséquence une diminution du nombre des cellules ganglionnaires. L'atrophie optique (AO) est ainsi l'évolution terminale commune des atteintes du nerf optique, qu'elles soient glaucomeuses, vasculaires, inflammatoires – liées ou non à une sclérose en plaques –, héréditaires, toxiques ou compressives. L'examen clinique permet de visualiser la pâleur du disque optique (fig. 15-35a) et le champ visuel de quantifier l'altération fonctionnelle. L'examen OCT avec le mode *retinal nerve fiber layer* (RNFL) quantifie la perte en fibres et permet de suivre l'évolution de cette dernière en mesurant l'épaisseur globale et, dans chaque quadrant, de la couche des fibres ganglionnaires péripapillaires et, plus récemment, du complexe ganglionnaire (fig. 15-35b). Cette perte en fibres ganglionnaires induit également classiquement une diminution de l'épaisseur maculaire mesurée par le volume maculaire en OCT.

L'utilisation du SD-OCT à haute résolution a permis de segmenter et de mieux visualiser les différentes couches de la rétine. L'usage

généralisé de l'OCT dans les pathologies maculaires et celles du nerf optique a permis de mettre en évidence ce qu'il est convenu d'appeler aujourd'hui les œdèmes maculaires microkystiques (OMM). Pour être plus précis, car les lésions observées ne possèdent pas de coque épithéliale bien limitée, il paraît plus juste d'employer le terme de cystoïde à celui de kystique [1]. La terminologie ne cesse d'évoluer et certains auteurs ont évoqué le terme de maculopathie rétrograde impliquant un dysfonctionnement axonal des cellules ganglionnaires de la rétine [2]. Ce terme est cependant erroné et restrictif car l'on sait maintenant que ces lésions ne sont pas spécifiques des neuropathies optiques mais de plusieurs pathologies rétinienne [3].

■ DÉFINITION, DIAGNOSTIC

Identifiées initialement en 2012 par Gelfand et al., ces lésions apparaissent comme des structures kystiques hyporéfléctives situées autour de la macula, au niveau de la couche nucléaire interne [4]. Elles ont été initialement identifiées lors d'atrophie optique chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) avec des antécédents de névrites optiques. Ces îlots cystoïdes, bien délimités, doivent être présents sur au moins deux coupes d'OCT. Ces lésions hyporéfléctives siègent dans la région périmaculaire et sont localisées dans la couche nucléaire interne en nasal ou en temporal de la fovéa [3].

Leur délai d'apparition et leur fréquence par rapport à la NO sont mal définis ; cependant l'OMM semble plus fréquent en cas d'AO sévère et sa présence reflète en règle une fonction visuelle médiocre. Leur topographie dans la zone périmaculaire est variable et parfois évolutive au cours du temps ; l'OMM prend le plus souvent la forme d'un croissant ou d'une cocarde plus ou

moins complète et est mieux visualisé sur les clichés infrarouges (fig. 15-35c) sous la forme d'une zone sombre hyporéfléctive [5], ainsi que sur les images d'OCT « en face » (fig. 15-35d).

En cas d'OMM, il existe une augmentation relative de l'épaisseur maculaire par rapport au côté sain. Sur les coupes linéaires d'OCT, les microkystes sont des structures rondes ou ovalaires, hyporéfléctives situées dans la couche nucléaire interne (fig. 15-35e et f). Leur taille est variable allant de 20–30 à 70–90 μ et, à la différence d'un œdème maculaire classique, ils n'entraînent pas de diffusion de colorant à l'angiographie à la fluorescéine lorsque celle-ci est pratiquée. Celle-ci n'est toutefois pas nécessaire, car il ne s'agit pas d'un œdème rétinien [5].

Depuis 2012, la littérature s'est enrichie de nouveaux cas d'OMM et à la fin 2013 environ 178 yeux de 127 patients avaient été rapportés dans la littérature [3]. Une série monocentrique de 142 yeux de 133 patients avec un OMM a rapporté en 2014 une prévalence de 10 % d'OMM sur une série rétrospective de 1368 patients présentant une neuropathie optique [3]. Aucun des sujets contrôles ne présentait d'OMM. C'est dire si ce qui était au départ une curiosité, est probablement beaucoup plus fréquent que l'on pouvait le croire lors des premières descriptions.

Les deux sexes semblent touchés également et les tranches d'âge plus concernées sont les jeunes pour les uns [2], alors que dans la série la plus importante l'âge moyen est voisin de 73 ans [3].

■ PHYSIOPATHOGÉNIE ET ÉVOLUTION

La cause du développement de ces microkystes est mal connue. Des vacuoles identiques à ces kystes ont été décrites chez des singes présentant une atrophie optique préexistante ; leur présence lors de l'évolution des AO suggère que la dégénérescence rétrograde transsynaptique conduit à une dégénérescence au niveau de la nucléaire interne avec formation de kystes. Ces derniers reflètent probablement la dégénérescence des cellules de Müller associée à la perte des fibres optiques après une NO, probablement par un mécanisme impliquant le flux d'eau (via les aquaporines) et le métabolisme du glutamate. Ils confirment les rapports étroits entre les structures de la macula et du nerf optique (fig. 15-36).

■ CAUSES ET ÉVOLUTION DES ŒDÈMES MACULAIRES MICROKYSTIQUES

Si les premiers cas concernaient des patients porteurs de SEP avec des NO inflammatoires [4], on sait maintenant qu'on peut les

trouver dans de multiples étiologies (encadré 15-1). Les avis restent partagés concernant leur évolution : elles semblent s'aggraver pour Abegg, alors qu'au contraire elles sont transitoires dans 84 % des cas pour Burggraaff [2, 3]. Cependant ces avis partent de pathologies associées très différentes : des NO dans le premier cas et des pathologies variées dans le second.

Le pronostic est également diversement apprécié : pour les uns, les OMM s'accompagnent d'une baisse d'acuité visuelle [2], alors que l'acuité visuelle n'est pas corrélée à l'existence des OMM pour les autres [3]. Les anomalies associées sont principalement une modification de l'épaisseur de la nucléaire interne qui, suivant les séries, est soit augmentée, soit diminuée [3, 9].

Maculopathies par hypotonie

Décrites pour la première fois en 1954 [10], les maculopathies par hypotonie peuvent être confondues avec un œdème maculaire, mais dans un certain nombre de cas elles s'accompagnent d'un authentique œdème maculaire, le plus souvent cystoïde [11].

■ DÉFINITION ET PRÉSENTATION CLINIQUE

La situation clinique est celle d'une hypotonie oculaire, généralement inférieure à 6 mmHg, associée à des anomalies du fond d'œil à type de plis choriorétiens, d'œdème papillaire et de tortuosité des vaisseaux. La baisse d'acuité visuelle de loin est plus ou moins constante avec une modification de la réfraction vers l'hypermétropie. L'acuité visuelle de près est plus volontiers atteinte. À la lampe à fente, on pourra retrouver suivant l'étiologie une fuite au niveau de la bulle de la filtration ou bien une bulle de filtration excessive après trabéculéctomie. En cas de traumatisme oculaire, la gonioscopie pourra révéler des modifications angulaires à type de cyclodialyse. C'est surtout l'examen du fond d'œil qui permettra de porter le diagnostic de maculopathie par hypotonie. La papille est œdémateuse avec des vaisseaux tortueux et l'on note un bombement antérieur de la macula avec des plis maculaires interpapillomaculaires et temporaux (fig. 15-37).

■ CIRCONSTANCES DE SURVENUE, FRÉQUENCE

Les maculopathies par hypotonie se rencontrent principalement dans deux circonstances : après chirurgie de glaucome et après traumatisme oculaire. L'usage des antimétabolites comme la mitomycine C dans la chirurgie des glaucomes est particulièrement pourvoyeur de cette complication. Son effet toxique sur le corps ciliaire est redouté, notamment pour les sclères fines qui favorisent sa diffusion. Il est habituel d'avoir une hypotonie les jours suivants une sclérectomie profonde. Cette hypotonie, qui oscille entre 0 et 5 mmHg, est très particulière puisque la chambre antérieure est ici bien formée et qu'il n'y a pas de retentissement au niveau du segment postérieur. Dans les séries un peu anciennes, la maculopathie par hypotonie pouvait atteindre 20 % des cas opérés de trabéculéctomie [12, 13]. Plus récemment sur un groupe de 428 yeux opérés de trabéculéctomie en Angleterre, cette complication a été retrouvée précocement dans 2,6 % des cas et plus tardivement dans 7,2 % des cas [14].

Encadré 15-1

Étiologies des œdèmes maculaires microkystiques

- Tous types de neuropathie optique : glaucome ; neuropathies toxique, compressive ou ischémique
- Dégénérescences maculaires liées à l'âge
- Membranes épitrétiennes, après chirurgie maculaire
- Rétinopathie diabétique
- Occlusions vasculaires
- Uvéites
- Choroïdite séreuse centrale idiopathique
- Rétinopathies pigmentaires [2, 6, 7]
- Télangiectasies maculaires idiopathiques du groupe 2A
- Rétinopathie au tamoxifène [3, 8]
- Les pathologies du nerf optique

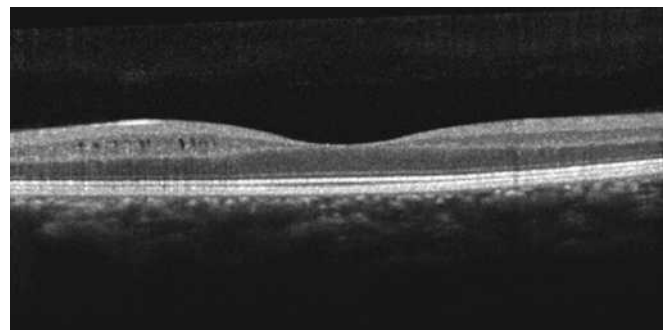
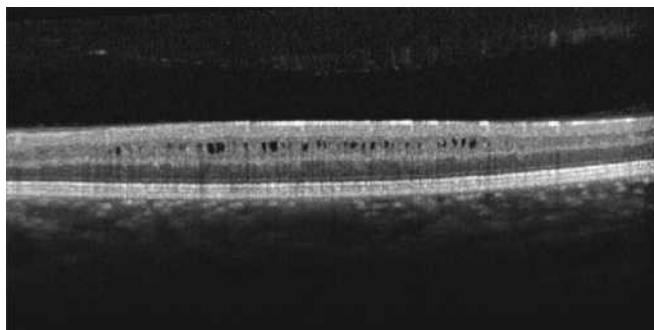
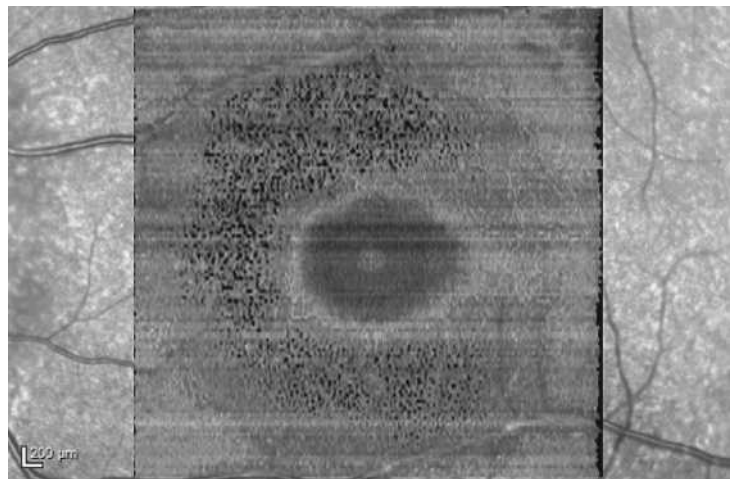
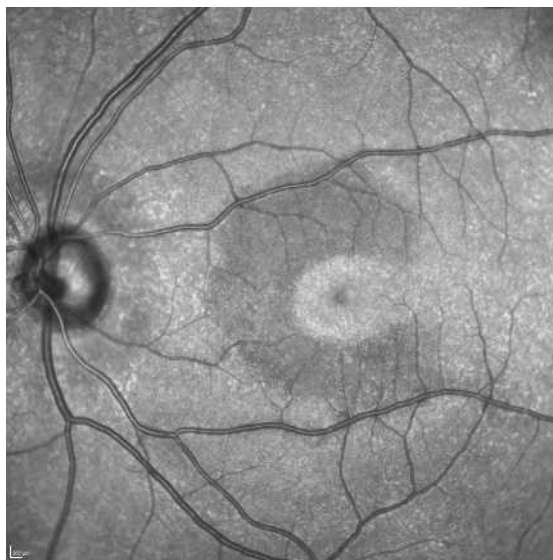
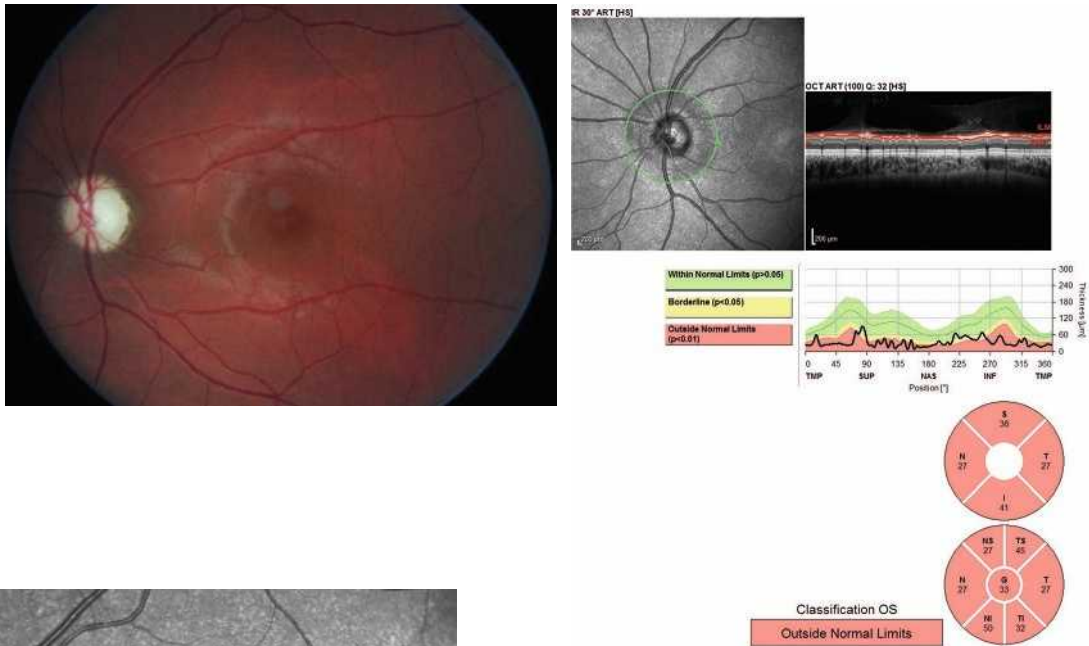


Fig. 15-35 *Patiente de 25 ans, antécédent de névrite optique gauche sévère avec acuité inférieure à 1/20.*

a. Cliché en couleurs de l'œil gauche montrant la pâleur papillaire. b. OCT RNFL (Spectralis®, Heidelberg, Allemagne) : importante perte en fibres dans tous les quadrants. c. OCT Spectralis®, cliché infrarouge : image en cocarde hyporéfléctive correspondant aux microkystes. d. OCT Spectralis®, cliché « en face » permettant de visualiser les kystes. e, f. Coupes longitudinales en OCT Spectralis® (passant en supérieur (e) et au niveau maculaire (f) visualisant les kystes au niveau de la couche nucléaire interne. (Source : collection de V. Vasseur.)

a | b
c | d
e | f

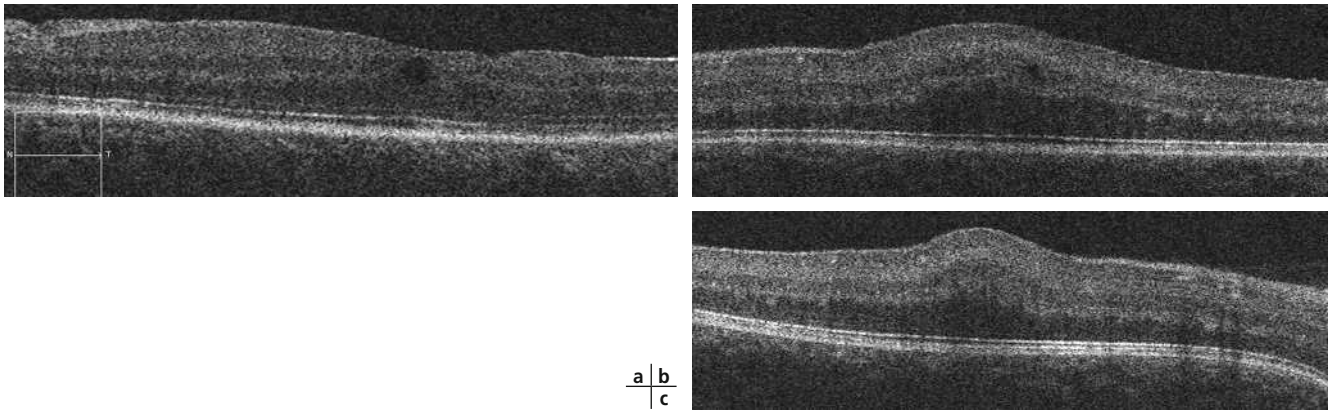


Fig. 15-36 Patients présentant un œdème maculaire microkystique. a. Chez un patient présentant une neuropathie toxique au méthanol après absorption d'alcool frelaté au cours d'un voyage en Asie. b, c. Chez une enfant de 16 ans nanophthalme et porteuse d'une maladie de Best (b). Cette association permet d'évoquer la participation de gènes codant pour des protéines qui assurent l'étanchéité intercellulaire, les *frizzled proteins* (protéines de jonction). Une anomalie de ces jonctions intercellulaires conduit à une fuite de matériel cellulaire ou de fluide qui se matérialise par ces dépôts dans la rétine externe de la maladie de Best, une effusion choroïdienne et l'existence des OMM. Noter la perte du profil fovéolaire habituelle chez les nanophthalmes. Même patiente 1 an plus tard (c) : la lésion cystoïde a disparu.

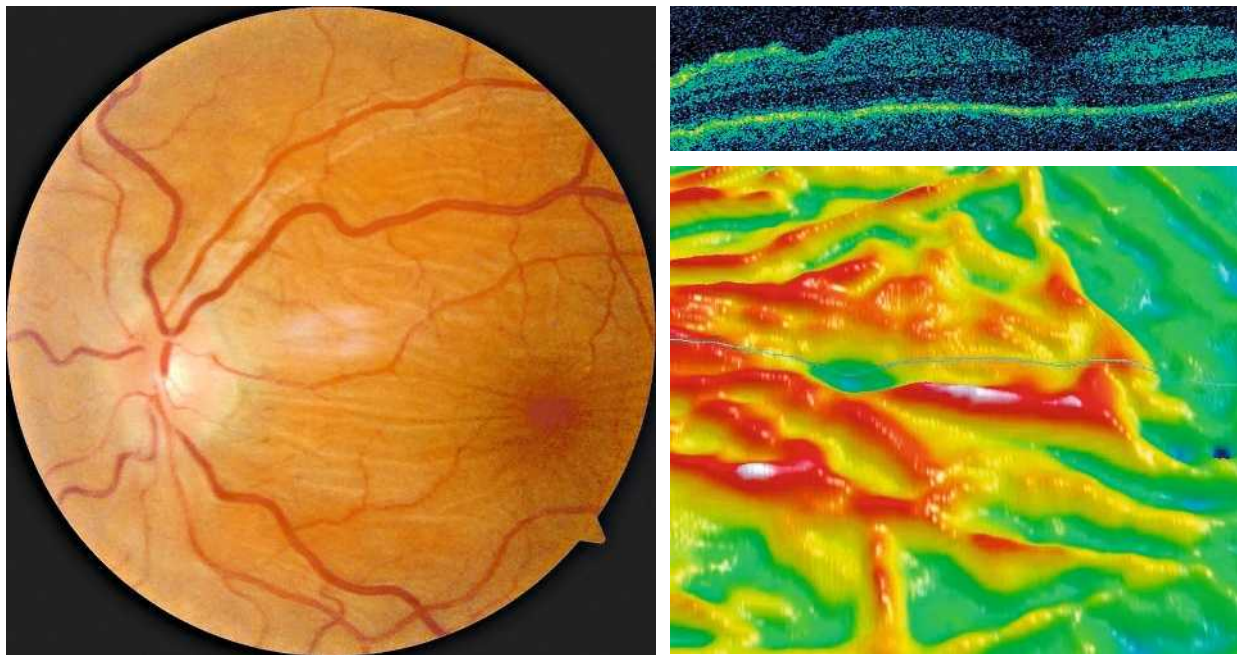


Fig. 15-37 Maculopathie par hypotonie après chirurgie de trabéculéctomie avec mitomycine C chez une jeune femme myope porteuse d'un glaucome pigmentaire. a. L'œdème papillaire, la tortuosité des vaisseaux et les plis maculaires sont bien visibles. b. OCT : les plis maculaires sont bien mis en évidence. c. Cartographie rétinienne 3D montrant l'épaississement de la rétine et le pseudo-œdème maculaire.

■ DIAGNOSTIC

Le diagnostic clinique est précisé par l'OCT qui définit l'étendue des plis rétinien et l'éventuel œdème maculaire associé (fig. 15-37). Un OCT de segment antérieur permettra de mieux mettre en évidence une cyclodialyse. L'angiographie fluoresceinique n'est pas nécessaire de même que l'échographie.

■ HYPOTHÈSE PATHOGÉNIQUE

Tous les yeux « mous » ne présentent pas de maculopathie par hypotonie. Certains auteurs ont retrouvé l'âge jeune, le sexe masculin et la myopie comme facteurs de risque [15, 16]. La rigidité sclérale semble entrer en jeu avec une formation de plis et un bombement antérieur de la sclère située derrière la macula

comme ce qui a pu être évoqué pour la macula bombée chez le myope fort [11].

■ Traitement

Le traitement dépend de l'étiologie et repose sur un examen soigneux. Après chirurgie de trabéculéctomie, si une fuite au niveau conjonctival est détectée, il faudra réparer la conjonctive par différents moyens qui vont de la colle à la reprise du surjet. En cas de sutures trop lâches de la trappe de filtration, il faudra reprendre ces sutures et plus volontiers par le moyen de sutures transconjonctivales dites de compression [17].

Après traumatisme (fig. 15-38), la réinsertion du corps ciliaire à la sclère pourra s'avérer nécessaire mais ce n'est pas un geste facile. Les corticoïdes par voie topique sont souvent prescrits pour tenter de remonter la pression intra-oculaire ; ils peuvent certes aider, mais leur efficacité est inconstante.

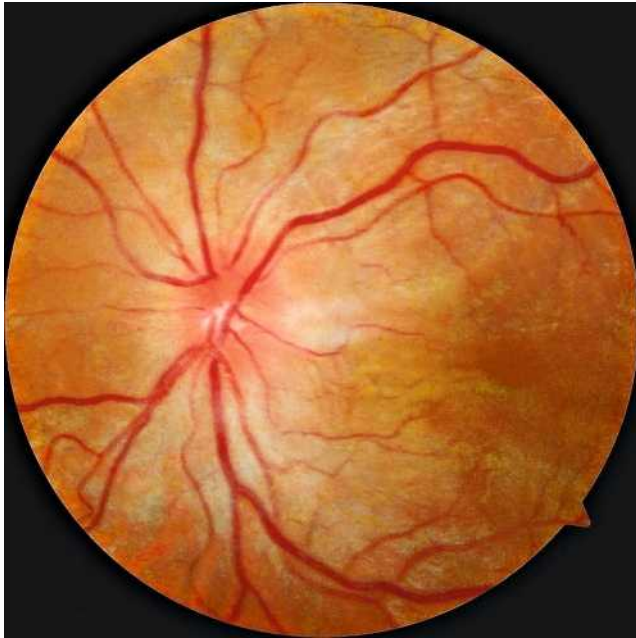


Fig. 15-38 Maculopathie par hypotonie après traumatisme oculaire violent avec cyclodialyse modérée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sigler EJ. Microcysts in the inner nuclear layer, a nonspecific SD-OCT sign of cystoid macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 3282-4.
- [2] Abegg M, Dysli M, Wolf S, et al. Microcystic macular edema : retrograde maculopathy caused by optic neuropathy. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 142-9.
- [3] Burggraaff MC, Trieu J, de Vries-Knoppert WA, et al. The clinical spectrum of microcystic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 952-61.
- [4] Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, et al. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain* 2012 ; 135 : 1786-93.
- [5] Wolff B, Basdekidou C, Vasseur V, et al. Retinal inner nuclear layer microcystic changes in optic nerve atrophy : a novel spectral-domain OCT finding. *Retina* 2013 ; 33 : 2133-8.
- [6] Balk LJ, Killestein J, Polman CH, et al. Microcystic macular oedema confirmed, but not specific for multiple sclerosis. *Brain* 2012 ; 135 : e226 ; author reply e227.
- [7] Wolff B, Azar G, Vasseur V, et al. Microcystic changes in the retinal internal nuclear layer associated with optic atrophy : a prospective study. *J Ophthalmol* 2014 ; 2014 : 395189.
- [8] Cohen SY, Dubois L, Nghiem-Buffer S, et al. Retinal pseudocysts in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol* 2010 ; 150 : 211-217.e1.
- [9] Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E, et al. Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis. *PLoS One* 2013 ; 8 : e71145.
- [10] Dellaporta A. Creasing of retina in hypotonia. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild* 1954 ; 125 : 672-8.
- [11] Costa VP, Arcieri ES. Hypotony maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007 ; 85 : 586-97.
- [12] Kitazawa Y, Suemori-Matsushita H, Yamamoto T, Kawase K. Low-dose and high-dose mitomycin trabeculectomy as an initial surgery in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993 ; 100 : 1624-8.
- [13] Megevan GS, Salmon JF, Scholtz RP, Murray AD. The effect of reducing the exposure time of mitomycin C in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 84-90.
- [14] Kirwan JF, Lockwood AJ, Shah P, et al. Trabeculectomy in the 21st century : a multicenter analysis. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 2532-9.
- [15] Jampel HD, Pasquale LR, Dibernardo C. Hypotony maculopathy following trabeculectomy with mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1992 ; 110 : 1049-50.
- [16] Stamper RL, McMenemy MG, Lieberman MF. Hypotonous maculopathy after trabeculectomy with subconjunctival 5-fluorouracil. *Am J Ophthalmol* 1992 ; 114 : 544-53.
- [17] Eha J, Hoffmann EM, Wahl J, Pfeiffer N. Flap suture—a simple technique for the revision of hypotony maculopathy following trabeculectomy with mitomycin C. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008 ; 246 : 869-74.

Synthèse

C. CREUZOT-GARCHER, A. GLACET-BERNARD,
J.-F. KOROBELNIK, P. MASSIN, M. WEBER

L'œdème maculaire (OM) constitue une pathologie fréquente dans l'activité de l'ophtalmologiste. Il faut distinguer les OM survenant au sein d'une maladie systémique de ceux survenant de façon isolée. Parfois également, l'OM sera la première manifestation d'une maladie oculaire ou générale méconnue.

Nous présentons dans ce chapitre les différentes causes à évoquer devant un OM en fonction de l'âge, avec quelques orientations aussi en fonction du sexe des patients. Enfin, l'apport des différents examens de même que les différents traitements qui peuvent être proposés – à l'heure où cet ouvrage est rédigé – sont résumés.

L'œdème maculaire en fonction de l'âge

■ L'ŒDÈME MACULAIRE DE L'ENFANT (fig. 16-1)

Les étiologies de l'OM de l'enfant sont dominées en premier lieu par les hérédodégénérescences et les OM des pathologies inflammatoires. La maladie de Coats et le rétinoshisis lié à l'X surviennent en très grande majorité chez les garçons. En l'absence de signes inflammatoires ou exsudatifs, la rétinopathie pigmentaire est le premier diagnostic à évoquer devant un OM de l'enfant, surtout s'il est bilatéral.

■ L'ŒDÈME MACULAIRE DE L'ADULTE JEUNE (MOINS DE 50 ANS) (fig. 16-2)

On retrouve ici certaines des causes précédentes à manifestation tardive et celles ayant évolué (parfois vers l'atrophie), auxquelles se rajoutent la quasi-totalité des grandes causes d'OM, notamment le diabète et les pathologies vasculaires. Le caractère isolé ou pas, l'âge de survenue, le sexe du patient et, bien sûr, les signes oculaires associés orienteront vers les causes rapportées dans la figure 16-2.

■ L'ŒDÈME MACULAIRE DE L'ADULTE (PLUS DE 50 ANS) (fig. 16-3)

Les causes se recourent globalement avec la catégorie précédente, mais les répartitions entre les différentes causes changent : les chorioretinopathies séreuses centrales (CRSC) deviennent plus rares dans leur forme typique ; les causes inflammatoires se sont généralement déjà manifestées ; les complications de la grossesse disparaissent ; et le diabète de type 1 fait place au diabète de type 2. C'est également dans ce groupe que se manifestent davantage les

métastases mais surtout l'œdème de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Enfin, les complications liées au décollement du vitré sont plus fréquentes à cet âge.

Le bilan paraclinique de l'œdème maculaire

(tableau 16-1)

La tomographie à cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]) constitue l'examen de choix pour surveiller un patient porteur d'un OM. Essentiel à son diagnostic initial, il apporte des renseignements précieux sur le plan quantitatif mais également qualitatif, donnant des indications concernant le retentissement visuel. L'angiographie à la fluorescéine constitue toutefois un examen important dans toutes les situations qui visent à mettre en évidence une ischémie rétinienne ou une vascularite associée, ou des signes de rupture des barrières hématorétiniennes pour un traitement ciblé. L'angio-OCT viendra probablement limiter son intérêt dans l'évaluation de la perfusion maculaire. La surface d'investigation de l'angio-OCT limite encore actuellement son intérêt, mais elle va très probablement modifier profondément notre pratique de l'angiographie. Par ailleurs, l'angiographie au vert d'indocyanine et l'électrophysiologie seront effectuées en fonction des données des examens précédents. D'autres explorations peuvent contribuer à mesurer l'impact fonctionnel de l'œdème.

Les traitements de l'œdème maculaire

(tableau 16-2)

Les OM sont en majorité accessibles aux deux grandes classes thérapeutiques que constituent les anti-VEGF et les corticoïdes puisque ces deux approches traitent les causes les plus fréquentes d'OM : œdème maculaire diabétique (OMD), OM des occlusions veineuses, OM inflammatoire et postopératoire, OM lié à la DMLA. Certaines thérapeutiques comme la photothérapie dynamique ou le laser gardent encore des indications, de même que la chirurgie dans les cas de traction vitréorétinienne avérée. Certaines étiologies restent toutefois orphelines de traitement efficace et on se gardera d'appliquer alors des thérapeutiques dont l'efficacité n'a jamais été démontrée.

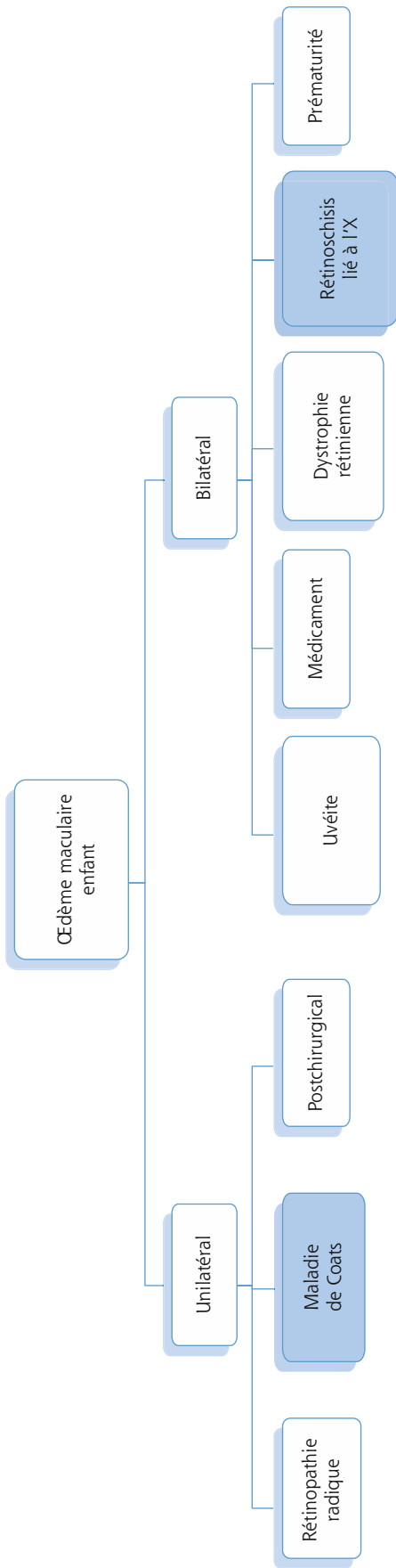


Fig. 16-1 L'œdème maculaire de l'enfant. Le volume des carrés reflète la part respective des différentes étiologies ; la couleur indique une éventuelle prépondérance de sexe.

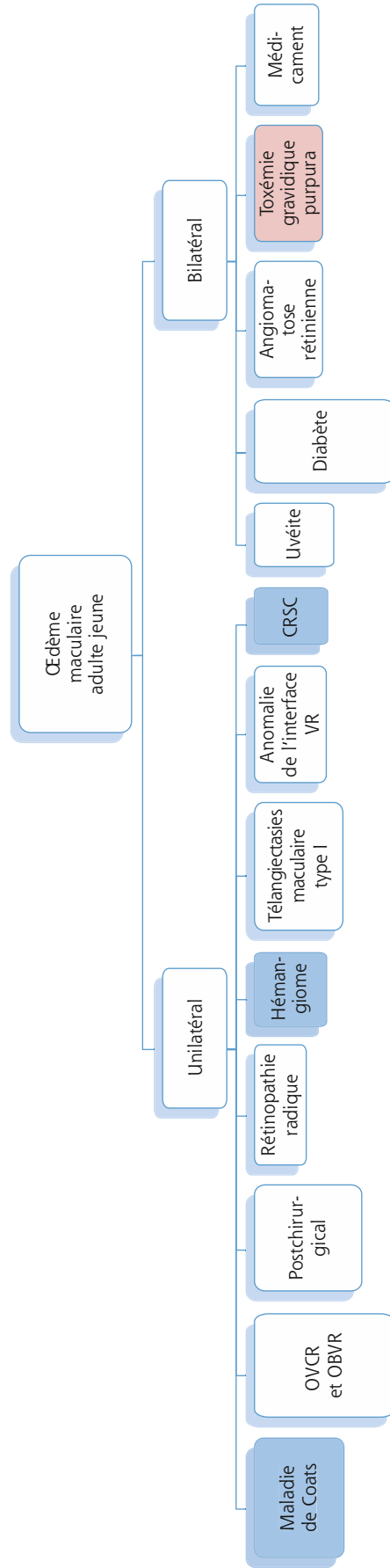


Fig. 16-2 L'œdème maculaire de l'adulte jeune (moins de 50 ans). Le volume des carrés reflète la part respective des différentes étiologies ; la couleur indique une éventuelle prépondérance de sexe. OVC : chorio-rétinopathie séreuse centrale ; OBVR : occlusion d'une branche veineuse rétinienne ; CRSC : chorio-rétinopathie séreuse centrale ; VR : vitréorétinien.

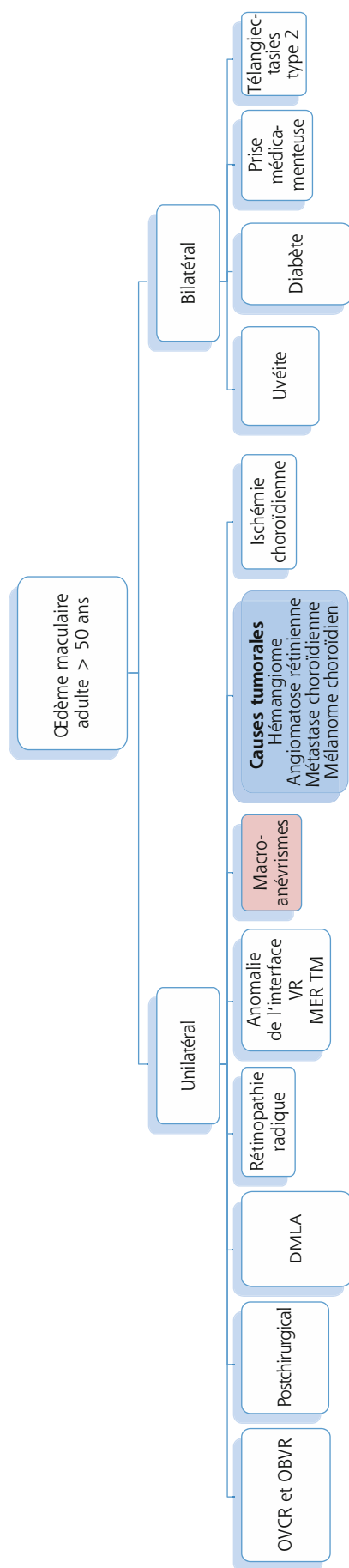


Fig. 16-3 L'œdème maculaire de l'adulte âgé (plus de 50 ans).

Le volume des carrés reflète la part respective des différentes étiologies ; la couleur indique une éventuelle prépondérance de sexe.

OBVR : occlusion d'une branche veineuse rétinienne ; OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine ; MER TM : membrane épirétinienne et trou maculaire ; VR : vitréorétinien.

Tableau 16-1 – Bilan paraclinique de l'œdème maculaire.

Pathologies	OCT	Angiographie	Autres
OM diabétique	+++	++ Recherche d'une ischémie maculaire, localisation d'une diffusion avant laser	Angio-OCT ++
OM OVCR	+++	+++ Recherche de non-perfusion périphérique	Angio-OCT ++
OM OBVR	+++	+++	Angio-OCT ++
OM postchirurgical	+++	+	
OM uvéitique	+++	+++	Angio-ICG parfois
OM DMLA	+++	+++	Angio-ICG, angio-OCT
Anomalies de l'interface vitréorétinien	+++		
OM + toxémie gravidique	+++		
OM + macroanévrisme	+++	+ surtout si hémorragie rétinienne	
OM + rétinopathie radique	+++	+++	
OM + angiomatose rétinienne	+++	++	Échographie pour diagnostic différentiel
OM + hémangiome choroïdien	+++	++	Angio-ICG, échographie
OM associé à un mélanome	+++	++	Échographie
OM associé aux métastases choroïdiennes	+++	+	
OM médicamenteux	+++	+ si doute	
Hérérodégénérescences	+++		Autofluorescence, ERG, ERGmf
Télangiectasies maculaires de type 1	+++	+++	
CRSC et ERD	+++	++	Autofluorescence, angio-OCT si doute
Maladie de Coats	+++	++	Laser



Tableau 16-2 – Traitements de l'œdème maculaire.

Pathologies	Anti-VEGF	Corticoïdes	Autres
OM diabétique	+++	+++	Laser sur microanévrismes diffusants extrafovéolaires Chirurgie si traction
OM OVCR	+++	+++	
OM OBVR	+++	+++	Grid possible
OM postchirurgical		+++	
OM uvéitique	+ si complication néovasculaire	+++	
OM DMLA	+++		
Anomalies de l'interface vitréorétinien	Si doute sur part tractionnelle	Si doute sur part tractionnelle	Chirurgie si traction avérée
OM + toxémie gravidique			Traitement de l'HTA
OM + macroanévrisme	Quelques séries		Laser sur macroanévrismes
OM + rétinopathie radique	++		Laser sur ischémie
OM + angiomatose rétinienne			Laser, IVT anti-VEGF ou PDT pour formes sévères
OM + hémangiome choroïdien	+ quelques séries		PDT, protonthérapie
OM associé à un mélanome			
OM associé aux métastases choroïdiennes			
OM médicamenteux			Arrêt du traitement
Hérédodégénérescences		Pas d'efficacité prouvée	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique
Télangiectasies maculaire de type 1	+ quelques cas publiés		Laser sur microanévrismes diffusants
CRSC et ERD			Laser, PDT, anti-aldostérone si chronique et BAV
Maladie de Coats	++		Laser
Fovéoschisis du myope fort			Chirurgie si évolutif et baisse d'acuité visuelle
Macula bombée			Quelques cas traités par antialdostérone
Cône bleu bestriopathies			
Rétinoschisis lié à l'X			
Fossette colobomateuse			Chirurgie/laser si BAV évolutive
Traction vitréomaculaire			Chirurgie si évolutif et BAV
Pseudokystes maculaires			

BAV : baisse d'acuité visuelle ; CRSC : chorioretinopathie séreuse centrale ; DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge ; ERD : épithéliopathie rétinienne diffuse ; ERG : électrorétinogramme ; ERGmf : électrorétinogramme multifocal ; HTA : hypertension artérielle ; ICG : *indocyanine green* ; IVT : injection intravitréenne ; OBVR : occlusion d'une branche veineuse rétinienne ; OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine ; PDT : *photodynamic therapy* ; VEGF : *vascular endothelial growth factor*.

Index

A

Aberration optique, 141
Accident thromboembolique artériel, 342
Acétazolamide, 188, 190
Acétonide
— de fluocinolone, 325, 331
— de triamcinolone, 325
Achromatopsie acquise, 237
Acide
— hyaluronique, 59
— nicotinique, 578
Adhérence vitréomaculaire, 518-519, 521-523
Adventicectomie, 411
Aflibercept, 183, 344, 355, 400-402, 415, 504
Albuminurie, 302
AMIR (anomalie microvasculaire intrarétinienne), 240-241, 262-263
Analogues des prostaglandines, 579
Anastomose chorioretinienne, 495, 499
Anémie, 224-225
Angiographie
— à la fluorescéine, 19, 109, 145-146, 239, 376, 440, 469, 493
— au vert d'indocyanine, 118, 444, 469, 497, 548
— ultra-grand champ, 380
Angiomatose rétinienne, 542
Angio-OCT, 137-138, 148, 262, 277-278, 390
Anhydrase carbonique, 187
Anti-agrégant plaquettaire, 408
Anticoagulant, 408
Anti-inflammatoire non stéroïdien, 173, 465, 481
Anti-TNF, 193, 465
Anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*), 179, 208-210, 301, 333, 394, 400, 415, 418, 465, 482, 500, 536, 541, 563, 585
— effets secondaires, 184
— grossesse et, 186
— mode d'action, 180
— prématuré et, 186
Apnée du sommeil, 224-225
Aquaporine, 31-32, 35, 39
Arcade anastomotique périfovéale, 392
Artefact, 126, 134
Atrophie, 501
— de l'épithélium pigmentaire, 614
— géographique, 504
— maculaire, 452, 598
— rétinienne, 566, 568-569
Autofluorescence, 108, 145, 493
Autorégulation, 70-72
Axe
— bleu-jaune, 88, 375
— rouge-vert, 88, 375
Azathioprine, 192

B

Barrière
— hémato-aqueuse, 474
— hémato-rétinienne, 13-14, 19, 23, 48, 52, 109, 226-227, 230
— — externe, 23, 28-29, 31, 34, 112, 472, 474
— — interne, 23-24, 26-27, 112, 472, 474
— oculaire, 154, 156
Behçet, maladie de, 446, 455
Bestrophinopathie autosomique récessive, 607
Bévacizumab, 183, 345, 504
Biomicroscope, 84
Biothérapie, 192
Birdshot, maladie de, 425, 449, 454
Blanc périverneulaire, 385, 394
Boucle prépapillaire, 379
Brinzolamide, 188

C

Canaux potassiques, 36
Canulation de la veine rétinienne, 413
Cataracte, 290, 326-327, 332
— cortico-induite, 171
Cellule
— endothéliale, 226
— gliale de Müller, 23, 25, 37, 41, 227-229, 577, 620
— — rôle dans une rétine saine, 37
— — rôle en cas d'œdème maculaire, 39
— microgliale, 54, 57-58
Champ visuel, 93, 95
Chimiokine, 48, 52
Chimiothérapie, 558
Chirurgie
— de décompression, 411
— de la cataracte, 176, 472, 477, 480-483, 487
— de reperméabilisation, 413
— œdème et, 205
— vitréoretinienne, 472, 488, 584
Chondroïtine sulfate, 59
Chorioretinopathie, séreuse centrale, 572
Choroïde, 593-594, 597, 617-618
Ciclosporine, 192
Circulation collatérale, 379, 381
Claudine, 25, 30
Coats, maladie de, 545, 565, 582
Collagène, 59-60
Contrast-enhanced OCT, 148
Correcteur rhéologique, 408
Corticoïde(s), 27, 154, 162, 165, 325, 327, 332, 481-483, 541, 563, 572
— effets secondaires, 171
— injection
— — intraveineuse, 171
— — intravitréenne, 168

- — latérobulbaire, 167-168
- — sous-conjonctivale, 167-168
- — sous-ténonienne, 167-168
- voie générale, 170, 408, 460
- voie topique, 166-168
- Croisement artérioveineux, 411
- Croissant atrophique péripapillaire, 617
- Cyclo-oxygénase, 173-174
- Cyclophosphamide, 193
- Cytokine, 23, 48, 52, 227, 230

D

- Décollement
 - de l'épithélium pigmentaire, 575
 - de rétine, 266-268, 553, 582-584, 599, 603
 - — exsudatif, 374, 555
 - — rhéomatogène, 603
 - — tractionnel, 604
 - postérieur du vitré, 60-61, 123, 205, 266, 518-519, 523-525, 527-528, 588
 - séreux rétinien, 251, 383, 433, 508, 533, 536, 556, 574, 607, 611-614, 617
- Décorrélacion, 138
- Dégénérescence
 - maculaire
 - — cystoïde, 572
 - — liée à l'âge, 218, 491, 506
 - neuronale, 41-42, 44
- Demi-fluence, 203
- Dexaméthasone, 167-169, 327, 355, 482-483
 - implant intravitréen, 396, 398, 415, 417-418, 464
- Diabète, 359, 394
 - mitochondrial, 307
- Dialyse, 302
- Diffusion, 109-112, 115-116, 239-241, 378, 380-381, 440, 442
- Diplopie monoculaire, 77
- Dispositif intravitréen, 208
- Doppler, 138
- Doppler-OCT, 148
- Dorzolamide, 188
- Drusen, 12
 - cuticulaires, 508, 510
- Dyschromatopsie, 76, 87
 - acquise, 76, 237, 375
 - — type I, 87-88
 - — type II, 87-88
 - — type III, 87-88, 237, 375
- Dyslipidémie, 224, 312
- Dystrophie
 - maculaire, 307, 309
 - pseudo-vitelliforme, 508
 - rétinienne héréditaire, 559
- Dysversion papillaire, 617

E

- Échelle
 - de Monoyer, 77
 - de Snellen, 77
 - décimale, 77

- ETDRS, 78
- logarithmique, 77
- Échographie, 123, 145, 266
- EDI-OCT (*enhanced depth imaging-optical coherence tomography*), 127
- Électro-oculogramme, 97, 605
- Électrophysiologie visuelle, 96
- Électrorétinogramme, 562, 603, 605
 - damier, 97
 - global, 97
 - multifocal, 100
- Enfant, 598, 603
- Épaississement
 - rétinien maculaire, 19, 231
 - scléral, 593-594
- Épinéphrine, 579
- Épithéliopathie
 - en plaques, 453
 - rétinienne diffuse, 572, 574
- Épithélium pigmentaire de la rétine, 12, 28, 35, 446
 - anomalie des jonctions, 33
 - atrophie de l', 373
 - dysfonction des cellules, 31
- Érythrocytaphérèse, 408
- ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), 282-283
- Évaluation médico-économique, 149
 - coût-efficacité, 151
 - coût-utilité, 150
- Excavation choroïdienne, 553
- Excitotoxicité, 39
- Exsudat, 143, 282-283
 - circiné, 231-232
 - lipidique, 232, 252, 385
 - maculaire, 269
- Exsudation, 542-543, 546, 582, 584
 - intrarétinienne, 582
 - sous-rétinienne, 582

F

- Facteur
 - de croissance, 209-210
 - systémique, 230
- Fénofibrate, 312-313
- Fibres de Henlé, 14, 16
- Fibrinolytique, 408
- Fingolimod, 578
- Flare, 436
- Fluocinolone, 167, 169, 355
 - implant de, 465
- Flux sanguin, 70, 138
- Fossette colobomateuse, 611
- Fovéa, 11, 16
- Fovéola, 11, 16
- Fovéoschisis du myope fort, 587-590

G

- Glaucome, 359, 620
 - cortisoné, 171
 - néovasculaire, 418

Glitazone, 225, 312
 Goldmann-Favre, syndrome de, 605
 Grille
 — d'Amsler, 76
 — maculaire (grid), 404-405
 Grossesse, 225, 288

H

Hémangiome
 — capillaire rétinien, 542
 — choroïdien, 548
 Héméralopie, 559
 Hémodilution, 408
 Hémoglobine glyquée, 310-311
 Hémorragie
 — intravitréenne, 123, 266, 268, 411, 536, 599, 603
 — rétinienne, 234, 369, 385, 536
 Homéostasie, 23, 427-429
 Homocystéine, 359
 Hyalite, 433
 Hyaloïde postérieure, 205, 207, 347-350
 Hyperfluorescence, 119, 476
 Hyperglycémie, 225
 Hypertension artérielle, 224-225, 302, 359, 536
 — maligne, 533
 Hypertonie oculaire, 326-327, 330
 Hyperviscosité, 360
 Hypoxie, 71-72

I

Iatrogénie, 576
 ICG (*indocyanine green*), 118
 Imagerie infrarouge, 492
 Immunoglobuline intraveineuse, 193
 Immunomodulateur, 54, 57, 192-193
 Immunosuppresseur, 192, 209, 460
 Index ischémique, 377, 380
 Inflammation, 48, 52-53, 173, 176, 427, 429-430, 456-457, 472, 474, 480-481, 483
 Inhibiteur de l'anhydrase carbonique, 187, 481, 483, 562, 605, 607
 — effets secondaires et contre-indications, 190
 Injection
 — intravitréenne, 6, 154, 184, 237, 297, 325-327, 331, 333, 342, 345, 352, 354-355, 375, 400, 415, 464-465
 — — d'anti-VEGF, 543
 — — de gaz, 615
 — péribulbaire, 464
 — péri-oculaire, 158
 Insuffisance rénale, 302
 Interface
 — vitréomaculaire, 129, 525
 — vitréorétinienne, 277
 — — membrane épirétinienne, syndrome, 410
 Interféron, 578
 — α , 192, 194
 Interleukine, 48
 — 6, 51
 — 8, 51

Iontophorèse, 162
 IRVAN, syndrome d', 446
 Irvine-Gass, syndrome d', 176, 188, 190, 218, 471, 475-476, 481-482, 487-488
 ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision), 96
 Ischémie, 111, 117, 536
 — choroïdienne, 533
 — rétinienne, 71, 379-380

J

JAM (*junctional adhesion molecule*), 30-31
 Jonction
 — serrée, 25
 — système de, 227

K

Kyste
 — dégénératif, DMLA et, 506
 — intrarétinien, 19, 262, 264, 513, 567, 572-575

L

Laser, 198, 296-297, 315, 333, 342, 344-345, 352-354, 401-403, 417, 500, 536, 543-544, 547
 — micropulse, 200, 315, 323
 — multispot, 200, 297, 315
 — NAVILAS®, 315, 323
 Leber, neurorétinite stellaire de, 425
 Lit capillaire
 — profond, 263, 391-393
 — superficiel, 263, 391-392
 Longueur d'onde
 — courte, 605, 607

M

MacDQoL (Macular Disease Quality of Life questionnaire), 82
 Macro-anévrisme, 43, 365, 536
 Macula, 11, 16
 — bombée, 593
 Maculopathie, 577-578
 — diabétique, 93
 — ischémique, 234, 241, 282, 374, 379
 — par hypotonie, 620
 — radique, 555
 Mélanome choroïdien, 539-540, 553
 MELAS, syndrome, 307
 Membrane
 — épirétinienne, 258, 347, 452, 519-521, 523, 556, 587-590
 — limitante
 — — externe, 30, 34, 250
 — — interne, 59, 587, 590-591
 — — — pelage, 348-349, 410
 Métamorphopsie, 75, 524

Métastase choroïdienne, 556
 Méthotrexate, 193, 465
 Michelson, formule de, 90
 Micro-anévrisme, 232-234, 240-241, 250-251, 262, 387, 415, 417, 582
 Microglie, 54
 Micropérimétrie, 64, 76, 93, 279
 Microscotome, 524
 MIDD (*maternally inherited diabetes and deafness*), 307, 309
 Mycophénolate mofétil, 192
 Myopie forte, 587-588, 590, 593-594

N

NEI-VFQ-25 (National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire), 82-83
 Néovaisseau choroïdien, 452, 491, 493, 497, 499
 Néphropathie diabétique, 302
 Neurodégénérescence, 278
 Neuropathie optique, 619-620
 Neurorétine, 13, 446
 Neurotomie optique radiaire, 412
 Nodule cotonneux, 234, 369, 385, 536
 Non-perfusion, 262-264, 376, 378, 380, 382, 392
 — périphérique, 583

O

Occludine, 25, 30-31, 34-35
 Occlusion
 — capillaire, 42, 240, 278, 539
 — de branche veineuse rétinienne, 386, 411, 415
 — — anti-VEGF et, 402
 — de la veine centrale de la rétine, 385-386, 412, 415
 — — anti-VEGF et, 400
 — — formes anciennes, 386
 — de l'artère ciliorétinienne, 385
 — veineuse rétinienne, 217, 382, 400, 415
 Ocriplasmine, 521-523, 530-531
 OCT (*optical coherence tomography*), 7, 19, 105, 126, 250, 382, 450, 469, 472, 513, 516, 560, 587-589, 599
 — en face, 127, 136, 138, 456
 — SD-OCT (*spectral-domain optical coherence tomography*), 126-127, 133-134, 137
 — *Swept-source OCT*, 129, 132, 137
 Ophtalmoscopie
 — biomicroscopique directe, 2, 4
 — indirecte, 2, 84
 Optique adaptative, 141
 Optomap®, 105
 Ora serrata, 16
 Oxygénation rétinienne, 70, 206

P

Panel D15, 237
 — désaturé, 88
 — standard, 375
 Papillite, 443
 Papillo-phlébite, 369

Para-inflammation, 54, 57
 Pattern ERG, 97
 PDT (*photodynamic therapy*), 500
 Pegaptanib, 181
 Pelli et Robson, test de, 91
 Péricyte, 227-228
 Phacoémulsification, 293-294
 Photocoagulation
 — au laser, 584, 614
 — — occlusion veineuse rétinienne et, 404
 — au laser argon, 549
 — panrétinienne, 296, 299, 407, 418
 Photophobie, 77
 Photothérapie dynamique, 549, 576
 — à la vertéporfine, 501
 Placard exsudatif sous-fovéolaire, 233
 Potentiels évoqués visuels, 96
 Prednisolone, 167
 Pression partielle d'oxygène, 70-71
 Prolifération angiomateuse rétinienne, 495
 Prostaglandine, 173
 Prostamide, 579
 Protonthérapie, 550
 Pseudoprotanomalie, 237
 Pseudo-trou maculaire, 514
 Purpura, 535

Q

QALY (*quality-adjusted life year*), 150
 Qualité de vie, 81
 Questionnaire
 — MacDQoL, 82
 — NEI-VFQ-25, 82

R

Radiothérapie, 549, 554
 Ranibizumab, 181, 333, 355, 400-403, 415, 501
 Remodelage vasculaire, 43
 Réponse immunitaire, 427-428, 430
 Retcam®, 104
Retinal rejuvenation therapy (2RT), 201
 Rétinite
 — infectieuse, 432
 — pigmentaire, 559
 Rétinoblastome, 583
 Rétinographie, 491
 — en couleurs, 145
 — non mydriatique, 104
 Rétinopathie
 — des prématurés, 581, 585
 — diabétique, 290-294, 344-345
 — — aggravation, 288, 290
 — — floride, 298
 — — non proliférante, 299
 — — proliférante, 296, 298-299
 — hypertensive, 536
 — pigmentaire, 187
 — radique, 538
 Rétinoschisis juvénile lié à l'X, 598-604
 rt-PA, 413

S

Schisis, 603-604
 Scotome central, 76
 Segment postérieur de l'œil
 — pharmacocinétique, 156
 — principe actif et, 154
 Sensibilité
 — au contraste, 64, 89
 — rétinienne, 93, 95
 Serret, test de, 91
 Sirolimus, 465
 Sonophorèse, 162
 Staphylome, 587-588, 590-591, 593-594
 — inférieur, 617-618
 Starling, loi de, 215
 Sturge-Weber-Krabbe, syndrome de, 548
 Susac, syndrome de, 446
 Symbiose métabolique, 38
 Syndrome. *Voir aussi aux différents syndromes*
 — d'augmentation des cônes bleus, 605
 — triangulaire, 535

T

Taches d'Elschnig, 533
 Tamoxifène, 577
 Taxane, 577
 TD-OCT (*time-domain optical coherence tomography*), 126
 Télangiectasie, 546
 — maculaire, 188, 190, 545, 547, 565, 570
 — vasculaire rétinienne, 582, 584
 Thérapie
 — cellulaire, 194, 211
 — génique, 163, 210-211, 603
 — photodynamique, 198, 202
 Thiazolidinedione, 578
 Thrombophilie, 359
 Thrombose associée au cancer, syndrome de, 557
 TNF- α , 211
 Tomographie en cohérence optique. *Voir OCT (optical coherence tomography)*
 Toxémie gravidique, 535
 Toxoplasmose oculaire, 455
 Trabéculéctomie, 620, 622
 Traction
 — maculaire, 266
 — vitréenne, 612, 614, 616
 — vitréomaculaire, 61, 205, 207, 258, 349, 410, 518, 556
 Transcytose, 228
 Traumatisme oculaire, 620
Treat and extend, 403
 Triamcinolone, 51, 167-168, 464, 481-483
 — acétonide, 396, 399

Trou

— lamellaire, 374
 — maculaire, 523, 588-591
 Tubulation de la rétine externe, 506
 Tumeur
 — intra-oculaire, 538, 540
 — toxique, syndrome de la, 555
 — vasoproliférative rétinienne, 543
 Tyndall, effet, 436

U

Ulcération cornéenne, 173
 Uvéite, 192-193, 217, 421, 427, 430, 432, 440, 442, 445, 452, 457-459, 469-470
 — antérieure, 424, 466
 — de reconstitution immunitaire, 425
 — intermédiaire, 424, 466
 — postérieure, 424, 467

V

Vascularite, 433-434, 440, 442
 Vasculopathie polypoïdale choroïdienne, 494, 497, 499
 VEGF (*vascular endothelial growth factor*), 23, 32, 34, 48, 226-228, 333, 362, 365, 554
 Vert d'indocyanine, 118, 440
 Vertéporfine, 202, 549
 Vidéo-angiographie, 378, 380
 Vision Contrast Test System, 91
 Vision des couleurs, 65, 87, 237, 375
 Visudyne®, 501
 Vitré, 24, 59, 205-206, 227-230, 347, 349
 — anatomie, 59
 — décollement et contraction, 59
 Vitrectomie, 205-207, 347, 354, 410, 482-483, 516-517, 520, 527-528, 530
 — complications, 531
 — trous maculaires, 527
 Vitréolyse, 209, 521, 523
 — enzymatique, 529
 — — complications, 531
 Vitréoschisis, 61
 Vogt-Koyanagi-Harada, maladie de, 423, 425, 446, 452, 533
 von Hippel-Lindau, maladie de, 542

Z

Zonula occludens, 26, 30-31