

Collection
Actualités en ophtalmologie
dirigée par le Pr G. COSCAS

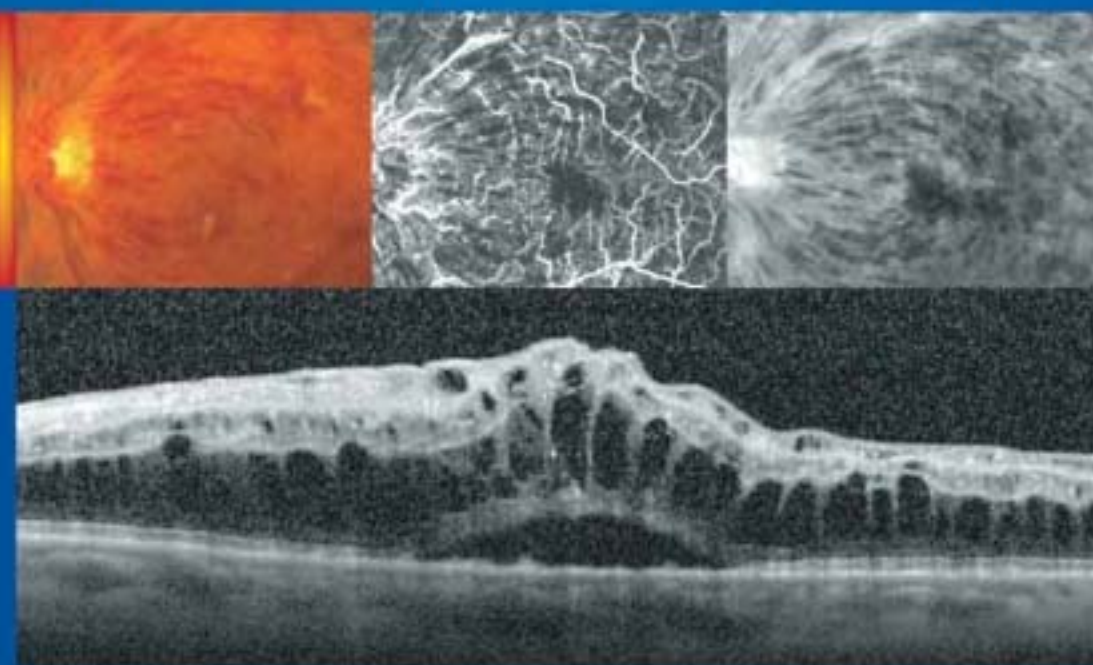


Volume 1

Pr Gabriel COSCAS

Œdèmes maculaires

Aspects cliniques et thérapeutiques



Avec la collaboration de José Cunha-Vaz,
Anat Loewenstein, Gisèle Soubrane

Œdèmes maculaires

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Œdèmes maculaires

Aspects cliniques et thérapeutiques

Sous la direction du

Pr Gabriel Coscas

Avec la collaboration de

José Cunha-Vaz, Anat Loewenstein, Gisèle Soubrane

Gabriel Coscas
Hôpital intercommunal de Créteil
Service d'ophtalmologie
Université Paris XII
40, avenue de Verdun
94010 Créteil

ISBN-13 : 978-2-8178-0117-9 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2011

Imprimé en France

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est la traduction de la version anglaise :

Macular Edema – A Practical Approach. Editor : Gabriel Coscas.

Co-Editors : José Cunha-Vaz, Anat Loewenstein, Gisèle Soubrane.

ISBN : 978-3-8055-9434-9

© Copyright 2010 S. Karger AG, P.O. Box, CH-4009 Basel (Switzerland)



Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant les paiements des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc., même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Maquette de couverture : Jean-François Montmarché

Mise en page : DESK – 53940 Saint-Berthevin

Sommaire

<i>Avant-propos – Gabriel Coscas</i>	VII
1. CÉdèmes maculaires : définitions et concepts de base <i>Gabriel Coscas, José Cunha-Vaz, Gisèle Soubrane</i>	1
2. Physiopathologie <i>Albert Augustin, Anat Loewenstein, Baruch D. Kuppermann</i>	9
3. Diagnostic et détection <i>Giovanni Staurenghi, Alessandro Invernizzi, Laura de Polo, Marco Pellegrini</i>	27
4. CÉdèmes maculaires : les bases de la thérapeutique <i>Thomas J. Wolfensberger, Zdenek J. Gregor</i>	45
5. Méthodes d'administration des médications vers le segment postérieur de l'œil <i>Baruch D. Kuppermann, Anat Loewenstein</i>	55
6. CÉdème maculaire diabétique <i>Francesco Bandello, Maurizio Battaglia Parodi, Paolo Lanzetta, Anat Loewenstein, Pascale Massin, Francesca Menchini</i>	69
7. Occlusions veineuses rétiniennes <i>Jost Jonas, Michel Paques, Jordi Mones, Agnès Glacet-Bernard</i>	107
8. CÉdème maculaire cystoïde dans les uvéites <i>Marc D. de Smet, Annabelle A. Okada</i>	131
9. CÉdème maculaire cystoïde postchirurgical <i>Anat Loewenstein, Dinah Zur, Gabriel Coscas</i>	143
10. Rétinites pigmentaires et autres dystrophies rétiniennes <i>José Sahel, Sébastien Bonnel, Sarah Mrejen, Michel Paques</i>	155
11. CÉdème maculaire d'origine choroïdienne <i>Gisèle Soubrane</i>	163
12. CÉdèmes maculaires d'origines diverses <i>Catherine Creuzot-Garcher, Jost Jonas, Sébastian Wolf</i>	179

Avant-propos

L'œdème maculaire a longtemps été l'un des problèmes les plus importants dans les pathologies rétiniennes car toute atteinte de la macula a un effet immédiat sur la vision et l'acuité visuelle centrale et pourra affecter d'une manière importante la qualité de vie du patient.

Depuis plus de quarante ans, les cliniciens essaient d'identifier l'œdème maculaire dès son stade de début et de définir ses différentes étiologies. Reconnaître cliniquement un œdème maculaire avec certitude, à un stade initial, reste difficile en dépit des progrès de la biomicroscopie avec verres de contact.

L'angiographie à la fluorescéine a été un moyen décisif de reconnaître et de détecter l'œdème maculaire et demeure actuellement le *gold standard* pour son diagnostic, en mettant en évidence l'aspect caractéristique pétaloïde ou radiaire de l'œdème maculaire cystoïde. L'angiographie à la fluorescéine permet aussi une évaluation qualitative des diffusions vasculaires, ce qui reste essentiel pour identifier les lésions accessibles à un traitement. Cette localisation précise des lésions a été à l'origine de la première modalité efficace de traitement pour l'œdème maculaire, grâce à l'utilisation de la photocoagulation au laser (malgré le caractère destructif des cicatrices localisées de laser obtenues à l'époque).

Au cours de la dernière décennie, le diagnostic clinique de l'œdème maculaire et son traitement ont été nettement améliorés grâce aux progrès multiples et remarquables des techniques d'imagerie moderne qui permettent d'analyser et de reconnaître les principales étiologies de cette complication.

Grâce à la corrélation des résultats obtenus en angiographie à la fluorescéine avec ceux de la tomographie en cohérence optique en domaine spectral, il est maintenant possible de confirmer et de localiser la présence de toute accumulation liquidienne à l'intérieur et sous la rétine sensorielle. Cette accumulation de fluide, fréquemment associée à un décollement de la rétine sensorielle, pouvait jusque-là être souvent méconnue cliniquement.

Mieux encore, la tomographie en cohérence optique en domaine spectral permet de caractériser la présence et l'intégrité de la membrane limitante externe et des segments externes et internes des photorécepteurs, ce qui fournit des informations précieuses pour le pronostic et pour le traitement. Le diagnostic de l'œdème maculaire et de ses formes cliniques est maintenant fondé essentiellement sur l'ensemble de ces diverses techniques d'imagerie.

Une des innovations les plus importantes dans le domaine des œdèmes maculaires a été la survenue de méthodes de traitement par injection intravitréenne de diverses molécules, pour la thérapeutique des pathologies du segment postérieur. Ces nouvelles modalités ont pour but de restaurer la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne en délivrant des molécules thérapeutiques, soit anti-inflammatoires, soit anti-VEGF, que ce soit par voie systémique ou par voie locale ou intravitréenne.

Des études multicentriques et contrôlées ont permis de tester ces nouvelles molécules tout comme leurs systèmes d'administration et les stratégies thérapeutiques entreprises, dont plusieurs sont souvent déjà terminées. Ces données de la recherche permettent aux traitements des œdèmes maculaires d'être plus efficaces, grâce à une plus grande spécificité de la cible, à l'utilisation des médications

par des voies non invasives et de composés à délivrance progressive et retardée dans le temps, ce qui permet d'obtenir des niveaux suffisants d'efficacité thérapeutique pendant des durées plus longues.

Les œdèmes maculaires : une approche thérapeutique décrit les divers aspects cliniques et les étiologies des œdèmes maculaires en soulignant la nécessité d'essayer de préserver les photorécepteurs, dès le stade initial de l'affection, dans le but de maintenir la meilleure acuité visuelle centrale. Ce livre a été conçu pour réunir les données les plus récentes basées sur des preuves cliniques (*Evidence based medicine*), sans pour autant négliger les nombreux domaines qui sont encore mal connus ou l'objet de controverses.

Les œdèmes maculaires : une approche thérapeutique retrace les bases physiopathologiques des œdèmes maculaires et les différentes approches pour l'administration des molécules thérapeutiques vers le segment postérieur de l'œil. Les recommandations pour les procédures de traitement ou les différentes thérapies ont été soigneusement analysées et considérées avant d'être présentées dans cet ouvrage.

Les auteurs ont apporté leur expérience personnelle et leur capacité d'enseignement dans chaque chapitre pour réunir en un seul ouvrage l'ensemble des éléments d'actualité sur les œdèmes maculaires.

Les œdèmes maculaires : une approche thérapeutique apporte aux ophtalmologistes une synthèse des connaissances pour le diagnostic, pour la détermination des étiologies et propose des options raisonnables de traitement, pour le bénéfice de tous nos patients.

Gabriel Coscas

Œdèmes maculaires : définitions et concepts de base

Gabriel Coscas* – José Cunha-Vaz** – Gisèle Soubrane*

Chapitre 1

RÉSUMÉ

L'œdème maculaire est lié à l'accumulation de fluide dans les couches rétinienne, tout autour de la fovea. Cet œdème contribue à une diminution de vision liée à l'altération des relations fonctionnelles cellulaires au sein de la rétine et entraîne une réaction inflammatoire secondaire.

L'œdème maculaire peut être intracellulaire ou extracellulaire. L'accumulation intracellulaire de fluide, aussi appelée œdème cytotoxique, est une altération de la distribution ionique cellulaire. L'accumulation extracellulaire de fluide, qui est plus fréquente et plus importante en clinique, est directement associée à une altération de la barrière hémato-rétinienne (BHR).

Les paramètres suivants sont importants pour l'évaluation clinique de l'œdème maculaire : l'étendue de l'œdème maculaire (i.e. la zone qui présente

une augmentation de l'épaisseur rétinienne) ; la distribution de l'œdème dans la zone maculaire (œdème maculaire focal versus diffus) ; l'atteinte du centre de la fovea (zone centrale de 500 micromètres) ; les diffusions de fluorescéine (mise en évidence de l'atteinte de la BHR) et la présence de formations cystoïdes intrarétiniennes ; les signes d'ischémie rétinienne (rupture de l'arcade capillaire périfovéolaire, associée ou non à des zones d'exclusion capillaire) ; la présence ou l'absence de traction vitréenne ; l'augmentation de l'épaisseur rétinienne et la présence d'un œdème cystoïde dans la rétine interne ou externe ; la chronicité de l'œdème (temps écoulé depuis le diagnostic initial et réponse au traitement).

Il est essentiel d'établir les associations et les corrélations entre les diverses imageries de la région maculaire, quelles que soient les modalités utilisées.

* * *

L'œdème maculaire est le résultat de l'accumulation de fluide dans les couches rétinienne tout autour de la fovea. Cet œdème contribue à une diminution d'acuité visuelle centrale liée à l'altération des relations fonctionnelles cellulaires dans la rétine et entraîne une réaction inflammatoire secondaire.

L'œdème maculaire n'est pas un signe spécifique d'une affection oculaire et n'est pas une entité clinique spécifique. L'œdème maculaire doit être considéré comme un type, spécial et important, de réponse clinique maculaire à une altération de l'environnement rétinien. Dans la plupart des cas, il est associé à une altération de la barrière hémato-rétinienne (BHR).

L'œdème maculaire peut survenir dans un grand nombre de situations oculaires telles que uvéite,

traumatisme, chirurgie intra-oculaire, vasculopathies rétinienne, adhérences vitéo-rétiniennes, dystrophies héréditaires, diabète et dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Le *tableau histopatologique* entraîné par l'œdème maculaire comporte une accumulation de fluide dans les couches plexiformes externes (couches de Henlé) ainsi que dans la couche nucléaire interne et la couche plexiforme interne de la rétine (fig. 1). L'augmentation de la teneur en eau dans le tissu rétinien, caractérisant l'œdème maculaire, peut être intracellulaire ou extracellulaire.

L'accumulation de fluide *intracellulaire*, aussi appelée œdème cytotoxique, est liée à une altération de la distribution ionique cellulaire. L'accumulation de fluide *extracellulaire*, qui est

* Hôpital intercommunal de Créteil, Service d'ophtalmologie, Créteil, France

** Aibili, Coimbra, Portugal

plus fréquente et plus importante en clinique, est directement associée à une altération de la BHR.

Œdème intracellulaire

L'œdème intracellulaire de la rétine peut survenir, même si la BHR est intacte. Les cellules rétinienne sont gonflées du fait d'une altération de la distribution ionique cellulaire, entraînant une accumulation excessive d'ions sodium (Na^+) à l'intérieur des cellules.

Cela définit l'œdème cytotoxique. Il peut être provoqué par l'accumulation de neurotransmetteurs tels que le glutamate, ou être dû à une accumulation excessive d'acide lactique ou encore il peut être le résultat immédiat d'une altération cellulaire ischémique post-traumatique ou toxique.

Œdème extracellulaire

L'œdème extracellulaire est directement associé à une altération de la BHR (c'est-à-dire entraîné par une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne ou externe). L'augmentation de volume tissulaire est alors liée à l'augmentation des espaces rétinien extracellulaires.

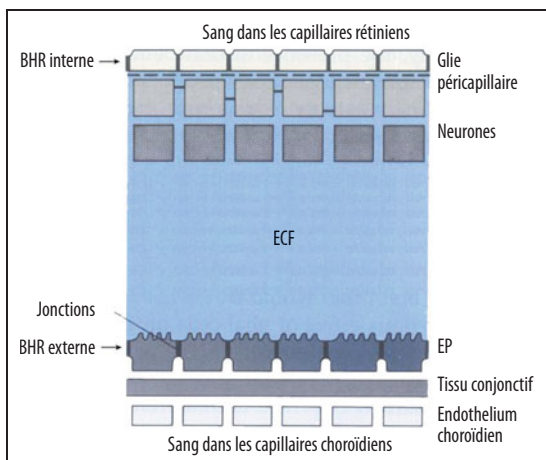


Fig. 1 – Représentation schématique de la barrière hémato-rétinienne interne et externe et de leurs localisations relatives.

La rupture de la barrière hémato-rétinienne peut être identifiée par les *diffusions de fluorescéine* qui peuvent elles-mêmes, être détectées en clinique par l'angiographie à la fluorescéine (AF) ou par des mesures de fluorophotométrie vitréenne. La

loi de Starling qui gouverne les mouvements de fluides s'applique à ce type d'œdème (Cunha-Vaz *et al.*, 1984) (1).

À l'occasion d'une rupture de la BHR, la progression de l'œdème rétinien va dépendre directement des gradients de différence de pression hydrostatique (ΔP) et des gradients de différence de pression osmotique ($\Delta \pi$). Dans ces conditions, la compliance tissulaire devient plus importante et influence directement le degré de la progression de l'œdème. Ainsi, en présence d'œdème rétinien, il est essentiel de reconnaître si cet œdème est survenu en présence d'une barrière hémato-rétinienne encore intacte ou déjà altérée.

La rupture de la barrière hémato-rétinienne entraînant un œdème maculaire peut être liée à la libération locale de cytokines et peut induire une réaction inflammatoire secondaire créant les conditions pour une libération supplémentaire de cytokines et de facteurs de croissance. Les cellules de la barrière hémato-rétinienne (cellules endothéliales rétinienne et cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien [EP]) sont à la fois la cible et le producteur d'eicosanoïdes, de facteurs de croissance et de cytokines.

L'œdème maculaire est une des conséquences les plus importantes de l'*inflammation* des tissus rétinien. Les cellules inflammatoires peuvent entraîner une altération de la perméabilité des jonctions étanches qui maintiennent les barrières hémato-rétiniennes internes et externes. Les migrations cellulaires peuvent survenir initialement du fait de la séparation des complexes de jonction ou peuvent survenir du fait de la formation de canaux ou de pores à travers ces complexes jonctionnels.

Évaluation clinique de l'œdème maculaire

L'évaluation clinique de l'œdème maculaire a longtemps été difficile mais cette évaluation est devenue plus précise grâce aux imageries modernes telles que l'angiographie à la fluorescéine (AF) et la tomographie en cohérence optique (OCT).

Les *paramètres* suivants sont importants pour l'évaluation clinique de l'œdème maculaire : *étendue* de l'œdème maculaire (zone d'augmentation de l'épaisseur rétinienne) ; *distribution* de l'œdème dans la région maculaire (œdème maculaire focal *versus* diffus) ; atteinte du *centre* de la fovea (zone centrale de 500 micromètres) ; *diffusions* de fluorescéine (altération de la BHR) avec œdème

cystoïde intrarétinien ; signe d'*ischémie* (rupture de l'arcade capillaire périfovéolaire, associée ou non à des zones d'exclusion capillaire) ; présence ou absence de *traction vitréenne* ; augmentation de l'*épaisseur* rétinienne et présence d'un œdème cystoïde dans la rétine interne ou externe ; *chronicité* de l'œdème (temps écoulé depuis le diagnostic initial et réponse au traitement).

Ophthalmoscopie directe et indirecte

L'ophtalmoscopie directe et indirecte ne peut seulement mettre en évidence que l'altération des reflets fovéaux. L'examen biomicroscopique et les rétinophotographies en paires stéréoscopiques ont joué un rôle important pour mettre en évidence les modifications du volume rétinien dans la région maculaire.

Cependant, ces examens restent dépendants de l'expérience de l'observateur et leurs résultats ne permettent pas des mesures reproductibles des variations de volumes (Gonzalez *et al.*, 1995) (2). L'étude intitulée *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* a spécifié les caractéristiques suivantes qui indiquent un « œdème maculaire cliniquement significatif » :

- épaississement de la rétine (tel que l'on peut l'observer au biomicroscope ou sur des photographies en paires stéréoscopiques) dans la région ou au voisinage des 500 micromètres du centre de la macula ;
- présence d'exsudats lipidiques dans la région ou au voisinage des 500 micromètres du centre de la macula, associée à un épaississement de la rétine de voisinage ;
- zone (unique ou multiple) d'épaississement rétinien de 1 disque papillaire de surface ou plus, dans toute zone située à un diamètre papillaire du centre de la macula.

Cette définition de l'œdème maculaire prend spécifiquement en considération l'atteinte du centre de la macula et ses relations avec la baisse d'acuité visuelle.

Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine (AF) permet de mettre en évidence les diffusions de la fluorescéine. Les diffusions de ce colorant sont le témoin de toute altération éventuelle de la barrière hémato-oculaire. L'utilisation clinique de l'angiographie à la fluorescéine a contribué

d'une manière significative à la compréhension des affections rétiniennes et doit être considérée comme le *gold standard* de leur évaluation.

Le colorant utilisé dans l'angiographie à la fluorescéine est le sodium de fluorescéine, une petite molécule qui diffuse librement à travers les parois de la choriocapillaire et à travers la membrane de Bruch mais ne diffusent pas à travers les jonctions étanches et serrées des cellules endothéliales rétiniennes et des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EP) qui constituent les barrières hémato-rétiniennes (interne et externe). La compréhension de ces barrières reste la clé de l'interprétation de l'angiographie à la fluorescéine (Cunha-Vaz *et al.*, 1984) (1).

L'angiographie à la fluorescéine contribue fondamentalement à notre compréhension des rétinopathies vasculaires et à l'identification des zones d'exclusion capillaire (ou non-perfusion capillaire) ainsi que des zones présentant des diffusions de fluorescéine.

Ces deux types d'altération, *non-perfusion* ou *diffusion* à partir du lit capillaire, sont actuellement connus comme étant les altérations essentielles qui surviennent dans la plupart des autres vasculopathies rétiniennes et, en particulier, dans la rétinopathie diabétique et dans les occlusions veineuses rétiniennes et permettent d'identifier toute la progression de ces rétinopathies (Kohner *et al.*, 1970 ; Coscas *et al.*, 1978) (3-4).

L'injection intraveineuse de sodium de fluorescéine est facile à réaliser et sans danger. Elle est pratiquée en routine clinique ophtalmologique dans de très nombreux cas, depuis de longues années.

Des réactions anaphylactiques n'ont été observées que dans de très rares occasions (1/200 000) (Yannuzzi *et al.*, 1986) (5).

L'angiographie à la fluorescéine est une méthode d'imagerie indispensable pour arriver au diagnostic précis d'œdème maculaire (Gass, 1997) (6).

La définition angiographique distingue deux formes d'œdème maculaire : cystoïde et non cystoïde (Richard *et al.*, 1998) (7).

L'*œdème maculaire non cystoïde* est caractérisé par une perméabilité anormale de l'ensemble du lit capillaire rétinien avec des diffusions étendues et une accumulation intrarétinienne de fluides, mais non pas dans des espaces cystoïdes. L'œdème diffus se caractérise par la présence d'une zone d'hypo-fluorescence, diffuse et mal délimitée.

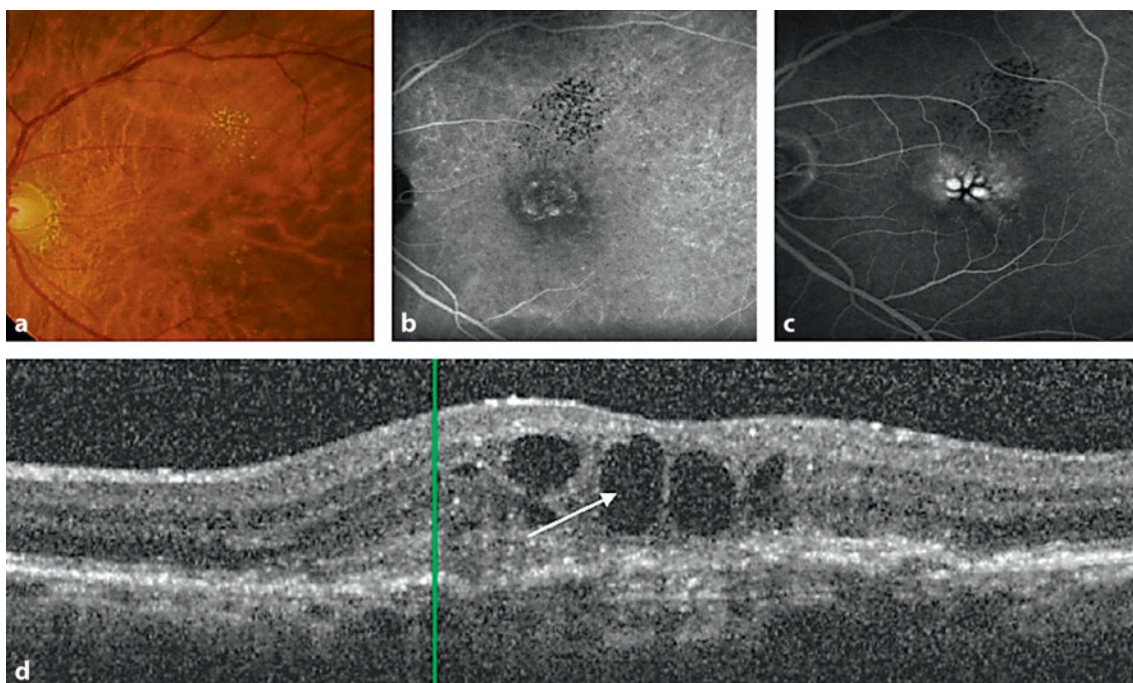


Fig. 2 – Œdème maculaire cystoïde (OMC).

a) Couleur. **b et c)** AF (phases précoce et tardive). Mise en évidence précise des dilatations capillaires et diffusions ; le colorant s'accumule dans les espaces cystoïdes, localisés dans la plexiforme externe (couche de Henlé), disposés radiairement à partir du centre de la fovea. **d)** SD-OCT (Spectralis*). Image typiques de logettes cystoïdes. L'imagerie en OCT permet une analyse précise de ces logettes (leur localisation, leur étendue dans la zone d'épaississement rétinien ainsi que le degré d'atteinte centrale. L'OCT est essentiel pour le suivi de l'évolution de l'OM. Plus encore, l'analyse des couches externes de la rétine (les photorécepteurs) pourra permettre d'utiles indications pronostiques.

Au cours de l'œdème maculaire cystoïde (OMC), une dilatation du lit capillaire s'observe dès la phase précoce, puis des diffusions peuvent être mises en évidence.

Au cours des phases tardives de la séquence angiographique, le colorant s'accumule dans des espaces cystoïdes, localisés essentiellement dans la couche plexiforme externe ou couche de Henlé et qui présentent un aspect pétaloïde caractéristique (Guyer *et al.*, 1999) (8).

Les espaces cystoïdes sont habituellement disposés de façon radiaire à partir du centre de la fovea (fig. 2).

Dans l'OMC d'évolution prolongée, les espaces cystoïdes peuvent s'agrandir considérablement, fusionner et entraîner des lésions irréversibles de la rétine.

L'étendue de la zone de diffusion, considérée isolément, n'est pas complètement corrélée avec l'atteinte fonctionnelle et avec les variations d'acuité visuelle. La durée d'évolution de l'œdème et les altérations associées de l'EP ainsi

que le degré d'ischémie doivent être aussi pris en compte pour évaluer les risques fonctionnels.

La présence (ou la prédominance) d'une ischémie peut être analysée grâce à l'angiographie à la fluorescéine et doit être évaluée si des signes d'exclusion capillaire prédominent dans la région maculaire centrale.

L'angiographie au vert d'indocyanine en lumière infrarouge, particulièrement en utilisant le scanning laser ophtalmoscope (SLO), permet aussi l'imagerie du fond d'œil. Cette angiographie en SLO-ICG peut fournir des signes directs additionnels de l'œdème maculaire mais permet surtout l'analyse précise des altérations de l'EP ainsi que, sur les phases tardives de la séquence, la détection et la délimitation des espaces cystoïdes, progressivement remplis par le colorant.

De la même manière que dans l'interprétation de langues divers, grâce à la « Pierre de Rosette », la clé d'interprétation est la corrélation des différentes données acquises grâce à chacun des différents systèmes d'imagerie (Coscas, 2009) (14).

Tomographie en cohérence optique

La **tomographie en cohérence optique (OCT)** va fournir des images des structures rétiniennes qui, jusqu'à présent, ne pouvaient être obtenues par aucune méthode de diagnostic transpupillaire, sans contact et non invasive. L'OCT permet l'analyse et la détection de fluides sous- et intrarétiniens, liés à des altérations de la barrière hémato-rétinienne, interne ou externe et à une exsudation anormale à partir du *lit capillaire rétinien*.

L'OCT va donner des images en section antéro-postérieure, en mesurant l'écho et l'intensité de la lumière réfléchie ou renvoyée depuis les microstructures intrarétiniennes. Ces images en deux dimensions, antéropostérieures, ou *B-scan* images (analogues à celles des échographies en ultrason) ont été mises en évidence pour la première fois en 1991 par Huang (Huang *et al.*, 1991) (9) et sur la rétine humaine en 1993 par Fercher (Fercher *et al.*, 1993) (10) et Swanson (Swanson *et al.*, 1993) (11). Ces scans optiques sont basés sur le principe de l'interférence de la lumière en basse cohérence (Puliafito *et al.*, 1995 ; Schuman *et al.*, 2004) (12-13).

Schématiquement, dans l'**OCT conventionnel** (*Time Domain*), le faisceau lumineux émis par une diode superluminescente est ensuite divisé en deux faisceaux distincts : un faisceau incident qui pénètre dans les milieux oculaires et qui sera réfléchi par les diverses couches du fond d'œil alors que l'autre faisceau est réfléchi sur un miroir de référence. Le déplacement du miroir sur le trajet du faisceau de référence permet l'analyse des structures situées à différentes profondeurs, à l'occasion de chaque acquisition d'un écho lumineux fournissant un A-scan. Le temps nécessaire pour ce balayage et pour l'acquisition de cette section est l'élément essentiel pour la qualité du signal d'où le nom donné de *Time Domain OCT*.

L'OCT dit « **Spectral Domain** », est une méthode basée sur la fameuse équation mathématique de Fourier ou **Transformée de Fourier** (1807). Cette méthode permet d'éliminer la nécessité d'avoir un miroir mobile sur le trajet du faisceau de référence. Cela permet l'acquisition des images d'une manière beaucoup plus rapide et permet aussi une excellente résolution dont la résolution axiale est inférieure à 10 micromètres).

Cette propriété permet au système OCT-Spectral Domain de recevoir un très grand nombre

d'images à haute résolution et ceci, 50 fois plus rapidement que le *Time Domain* standard et 100 fois plus vite que les premiers OCT à ultra-haute résolution. Puisque l'examen peut être effectué simultanément dans les différents plans, il devient possible d'obtenir des reconstructions en trois dimensions, à grande vitesse, grâce à l'obtention de centaines d'images par seconde.

Ce balayage rapide permet d'obtenir un nombre et une densité accrues de scans de la rétine dans une très courte période de temps, avec une diminution considérable des artéfacts qui pourraient être liés aux mouvements des patients (mouvements oculaires et mouvements respiratoires) pendant l'examen.

L'utilisation de systèmes d'imagerie basés sur les moyennes en temps réel (ART) va aussi permettre de réduire le *ratio signal-to-noise* et va augmenter la définition de l'image et sa qualité.

L'OCT est rapidement devenue une modalité d'imagerie dite, non invasive, pour le diagnostic médical en ophtalmologie. Elle permet la visualisation *in vivo* des micro-structures de la rétine sur ses différentes coupes et l'évaluation de toutes les variations d'épaisseur rétinienne.

Les images peuvent être obtenues en deux ou trois dimensions et représentent les variations des réflexions et des retours de la lumière, soit dans le plan de section, soit dans l'ensemble d'un volume tissulaire. Cette dimension antéro-postérieure de l'OCT constitue un complément spectaculaire aux données des angiographies.

Les sections en OCT permettent de visualiser les réactions exudatives avec *accumulation de fluides* (intra- ou sous-rétinienne). L'évaluation quantitative de ces images durant le suivi des affections apparaît très utile. L'OCT peut permettre de découvrir dès le stade précoce, des variations minimales augmentant considérablement les possibilités de diagnostic et de surveillance de l'œdème maculaire.

La mise en évidence et éventuellement la cartographie des variations d'épaisseur rétinienne avec les appareils *Time Domain OCT-3* de type *Stratus** ont été la méthode standard pendant de nombreuses années et ont été utilisées dans de nombreuses études cliniques.

Depuis l'introduction de l'OCT-Spectral Domain, des études ont été publiées, comparant les mesures d'épaisseur rétinienne. Ces études ont montré que ces mesures sont dépendantes de la segmentation entre les limites, interne et externe, de la rétine.

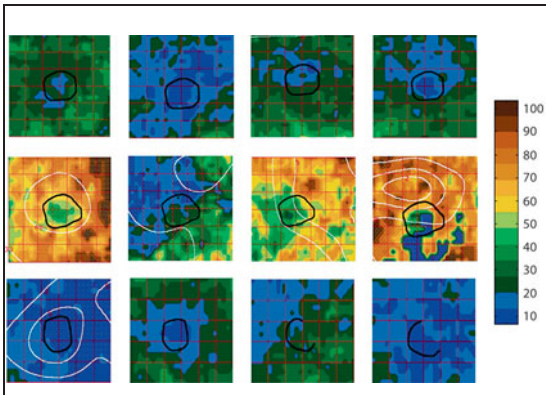


Fig. 3 – Images multimodales. Trois patients (rangées 1, 2 et 3) ; examens à 0, 12, 24, et 36 mois, montrant la zone avasculaire centrale (ZAC), les résultats du *retinal leakage analyzer* et du *retinal thickness analyzer*. Les index couleurs montrent la perméabilité de la BHR. Les images de *retinal thickness analyzer* montrent les cartes de densité (pointillé blanc), d’augmentation d’épaisseur.

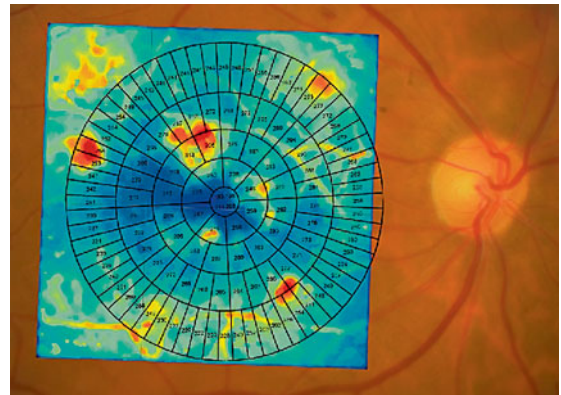


Fig. 4 – Images multimodales. Composée d’une photo couleur du FO (référence morphologique), d’une cartographie couleur des diffusions (information fonctionnelle sur la BHR) et d’une cartographie d’épaisseur rétinienne, avec des valeurs moyennes, cette image permet des corrélations simultanées des diffusions et des variations d’épaisseur.

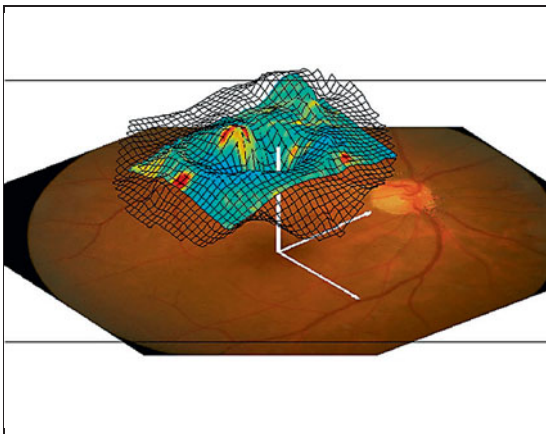


Fig. 5 – Images multimodales. Mêmes informations que dans la figure 4, en 3D. Les différences sont significatives. Bien que la forme et l’épaisseur soient ici mieux visibles, cela s’obtient aux dépens des détails sur les diffusions et sur la localisation elles-mêmes de l’épaisseur et des diffusions dans la zone maculaire.

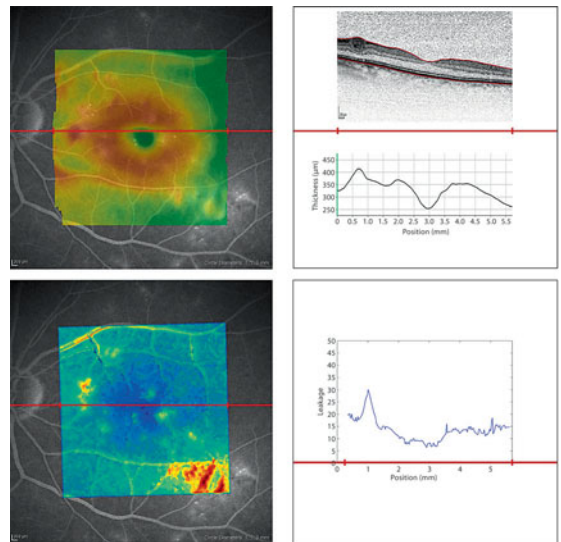


Fig. 6 – Images multimodales. Intégration des images de référence du FO (colonne de gauche), des cartographies couleur d’épaisseur et des diffusions (colonne de gauche, haut et bas respectivement). Au niveau de la ligne horizontale (en haut, à droite) la structure rétinienne et son profil. En bas, à droite, la ligne pointillée des diffusions permettant des corrélations entre structure, diffusions et épaisseur.

Les nouveaux systèmes d’imagerie en OCT-Spectral Domain analysent dans les couches externes de la rétine, trois bandes hyper-réfléctives : la membrane limitante externe, l’interface (ou jonction) entre les segments internes et les segments externes des photorécepteurs et l’EP.

Les couches externes de la rétine peuvent être ainsi analysées grâce à ces progrès technologiques qui

permettent d’obtenir des images haute définition et à grande vitesse. Cela permet l’analyse des changements de structure, en particulier ceux affectant les photorécepteurs et l’interface entre segments internes et segments externes, fournissant ainsi des informations de type fonctionnel. La possibilité d’intégrer une imagerie de structures et une imagerie fonctionnelle va jouer un

rôle de plus en plus important en clinique quotidienne (Coscas, 2009) (14).

Les images obtenues, en temps réel, des microstructures rétinienne tissulaires ont été même appelées des « biopsies optiques » et reflètent assez précisément les sections histologiques de la macula et de la fovea. Mieux encore, elles évoquent une représentation anatomique assez précise, en particulier grâce au développement des techniques d'ultra-haute résolution et de leur prochaine combinaison avec l'optique adaptative (Soubrane, 2009) (15).

Dans les cas d'œdème maculaire, le processus commence par un gonflement diffus des couches externes, qui évolue ensuite vers l'image typique de l'œdème maculaire cystoïde. Plus tard, les logettes cystoïdes volumineuses peuvent confluer et s'étendre de l'EP jusqu'à la membrane limitante interne et même, dans quelques rares cas, se rompre, entraînant la formation de trous maculaires.

L'OCT est ainsi devenu un moyen très efficace pour suivre la distribution, l'évolution et la localisation d'un œdème maculaire. L'étendue de la zone d'augmentation d'épaisseur et l'atteinte de la région centrale de la macula sont des données indispensables pour compléter la description d'un cas clinique d'œdème maculaire et pour prédire éventuellement le degré d'atteinte visuelle. La présence de logettes cystoïdes et de tractions vitéo-réiniennes seront particulièrement bien mises en évidence. L'analyse des couches réiniennes externes va, en outre, fournir des éléments de pronostic particulièrement intéressants et utiles (fig. 2).

Pour établir les corrélations nécessaires entre les différentes imageries, que ce soit à partir de l'une ou de l'autre des modalités, il est essentiel d'associer et de corrélérer l'ensemble. Le mapping multimodal de la macula, par exemple, utilise de nombreux systèmes différents pour obtenir l'ensemble des informations (fig. 3-6) (Lobo *et al.*, 2004 ; Bernardes *et al.*, 2002 ; Cunha-Vaz, 2006) (16-18).

L'OCT-Spectral Domain facilite ces corrélations entre les données cliniques, les angiographies et les investigations fonctionnelles. L'ensemble de

ces techniques d'imagerie devient donc essentiel pour **guider les indications** pour les traitements actuels et analyser les réponses de traitement et pour suivre l'évolution de ces patients.

Références

1. Cunha-Vaz, JG, Travassos A (1984) Breakdown of the blood-retinal barriers and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 28: 485-92
2. Gonzalez ME, Gonzalez C, Stern MP, *et al.* (1995) Concordance in diagnosis of diabetic retinopathy by fundus photography between retina specialists and a standardized reading center. *Mexico City Diabetes Study Retinopathy Group. Arch Med Res* 26: 127-31
3. Kohner EM, Henkind P (1970) Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 69: 403-14
4. Coscas G, Dhermy P (1978) Occlusions veineuses réiniennes, Rapport Société Française d'Ophtalmologie, Paris, Masson, 484 p
5. Yannuzzi LA, Rohrer KJ, Tinker LJ, *et al.* (1986) Fluorescein angiography complications survey. *Ophthalmology* 93: 611-7
6. Gass JD (1997) Stereoscopic Atlas of Macular Disease – Diagnosis and Treatment, St Louis, Mosby, 4th ed. 1061 p
7. Richard G, Soubrane G, Yannuzzi LA (1998) Fluorescein and ICG Angiography, New York, Thieme, 2nd ed. 1998, chapter 2, p 15-16
8. Guyer D, Yannuzzi LA, Chang S, *et al.* (1999) Retina-Vitreous-Macula, Philadelphia, Saunders, 1st ed., chapter 21, p 240-4
9. Huang D, Swanson EA, Lin CP, *et al.* (1991) Optical coherence tomography. *Science* 254: 1178-81
10. Fercher AF, Hitzinger CK, Drexler W, *et al.* (1993) In-Vivo Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol* 116: 113-4
11. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, *et al.* (1993) In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 18: 1864-6
12. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, *et al.* (1995) Imaging of macular disease with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 102: 217-29
13. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG (2004) Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases. 2nd ed. Slack Inc, Thorofare, p 374
14. Coscas G (2009) Atlas on Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration. Springer, 2nd ed., 389 p
15. Soubrane G (2009) Adaptive Optic. *Personnal communication*
16. Lobo CL, Bernardes RC, Figueira JP, *et al.* (2004) Three-year follow-up of blood retinal barrier and retinal thickness alterations in patients with type 2 diabetes mellitus and mild nonproliferative retinopathy. *Arch Ophthalmol* 122: 211-17
17. Bernardes R, Lobo C, Cunha-Vaz JG (2002) Multimodal Macula Mapping. A New Approach to Study Diseases of the Macula. *Surv Ophthalmol* 47: 580-9
18. Cunha-Vaz JG (2006) Clinical characterization of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 1: 99-100

Physiopathologie

Albert Augustin * – Anat Loewenstein **
Baruch D. Kuppermann ***

Chapitre 2

RÉSUMÉ

L'œdème maculaire constitue une modalité évolutive commune de nombreuses affections intra oculaires et systémiques et comporte en général une atteinte des vaisseaux rétiens.

L'œdème maculaire est un signe non spécifique de nombreuses affections oculaires telles que rétinopathie diabétique, occlusions vasculaires, complications postopératoires et affections héréditaires.

Cet œdème maculaire entraîne une baisse d'acuité visuelle, sans douleur. Cet œdème peut être uni- ou bilatéral, selon l'étiologie. Les symptômes de l'œdème maculaire progressent habituellement relativement lentement. En fonction de diverses étiologies, le début peut cependant apparaître très brutalement. Les différents mécanismes étio-pathogéniques comportent une altération de la barrière hémato-oculaire, la libération de diverses cytokines et une inflammation notable.

* * *

L'œdème maculaire constitue une modalité évolutive commune de nombreuses affections intra-oculaires et systémiques et comporte en général une atteinte des vaisseaux rétiens.

Cet œdème maculaire entraîne une baisse d'acuité visuelle, sans douleur. Il peut être uni- ou bilatéral, selon l'étiologie.

L'œdème maculaire est un signe non spécifique de nombreuses affections oculaires (Marmor, 1999 ; Tranos *et al.*, 2004) (1, 2).

Les symptômes de l'œdème maculaire progressent habituellement relativement lentement. En fonction de diverses étiologies, le début peut cependant apparaître très brutalement.

interne et dans la couche nucléaire interne ainsi que comme un gonflement des cellules de Müller de la rétine. L'œdème maculaire consiste en une expansion localisée des espaces extracellulaires rétiens (parfois associée à celle des espaces intracellulaires) dans la région maculaire.

L'œdème maculaire est lié à une perméabilité anormale des capillaires rétiens périfovéaux, entraînant un gonflement et un épaississement du tissu rétinien. L'œdème maculaire est considéré comme chronique lorsqu'il persiste depuis plus de six mois.

Différentes formes cliniques peuvent être observées (figs. 1-3) :

- forme perfusée (ou non ischémique) ou au contraire, forme associée avec une maculopathie ischémique ;
- forme focale (ou localisée) ou au contraire, forme diffuse et étendue.

L'œdème maculaire cystoïde (OMC) est un tableau clinique dans lequel la macula présente des espaces périfovéaux pseudo-cystiques ou cystoïdes, orientés radiairement (Rotsos et Moschos,

Anatomie et physiologie normales de la rétine

Définition de l'œdème maculaire

L'œdème maculaire est défini comme l'accumulation de fluides dans la couche plexiforme

* Augenklinik, Karlsruhe, Germany

** Department of Ophthalmology, Tel Aviv medical center, Sackler Faculty of medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

*** Department of Ophthalmology, University of California, Irvine, Calif., USA

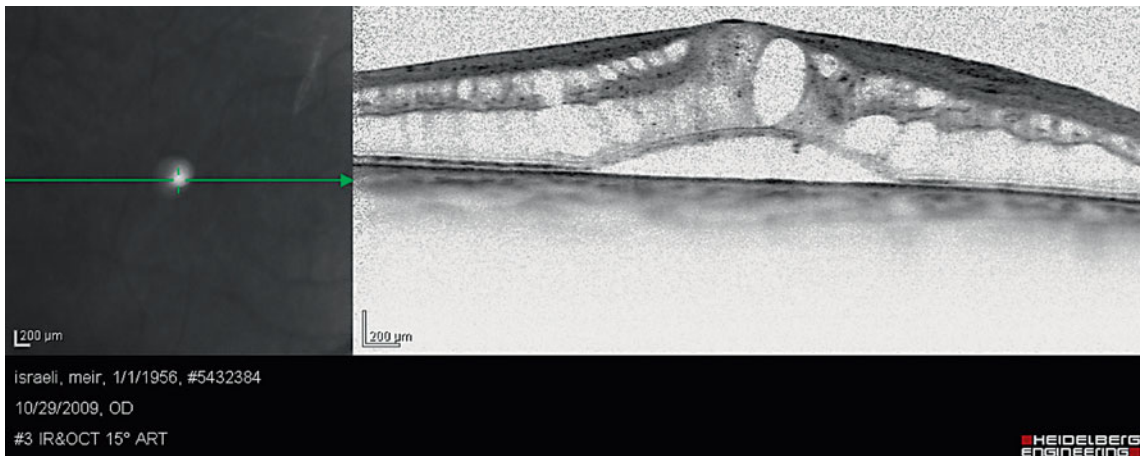


Fig. 1 – Tomographie en cohérence optique (OCT). Œdème maculaire cystoïde.

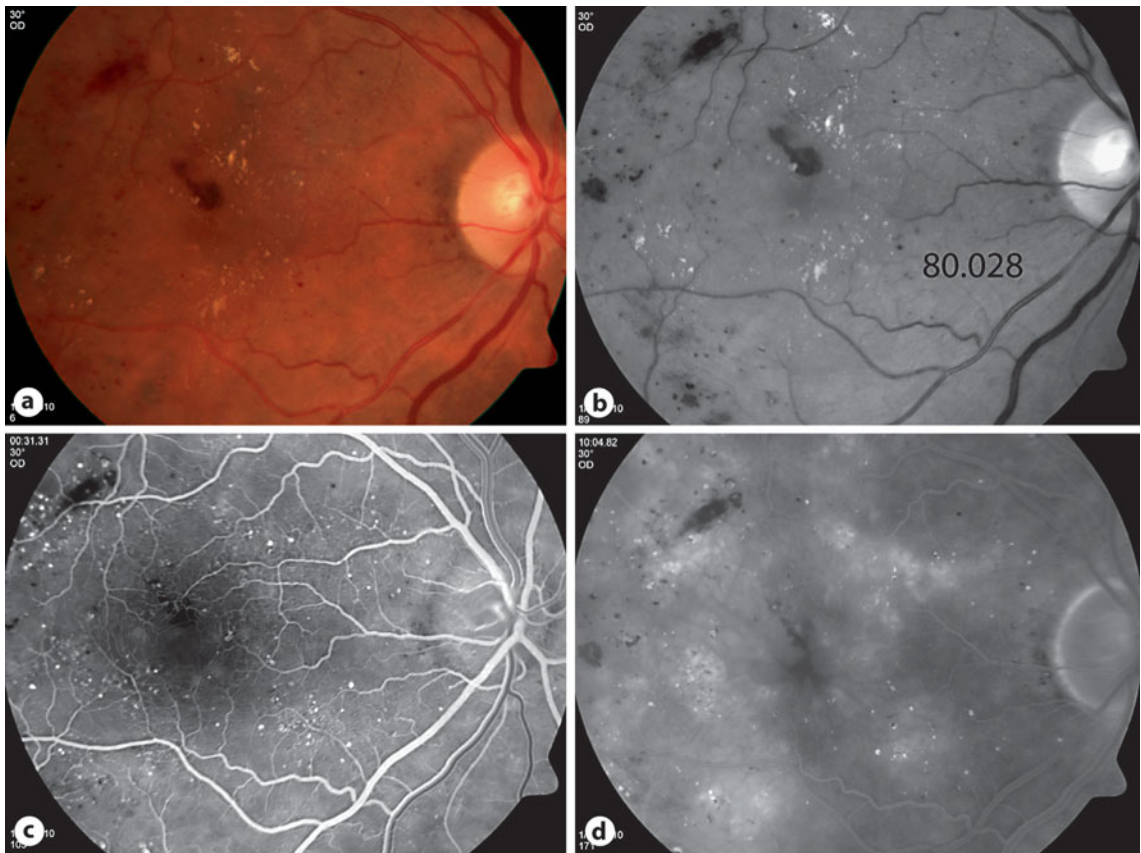


Fig. 2 – Angiographie à la fluorescéine.

a. Photo couleur. Œil droit. Rétinopathie diabétique non proliférante modérée avec OMC diffus.

b. Anérythre. Hémorragies ponctuelles et exsudats lipidiques.

c. AF, stade précoce. Microanévrismes périfovéaux. Quelques zones hypofluorescentes liées au masquage par des hémorragies intra-rétiniennes.

d. AF, phase tardive. Diffusions à partir des microanévrismes s'accumulant en œdème cystoïde.

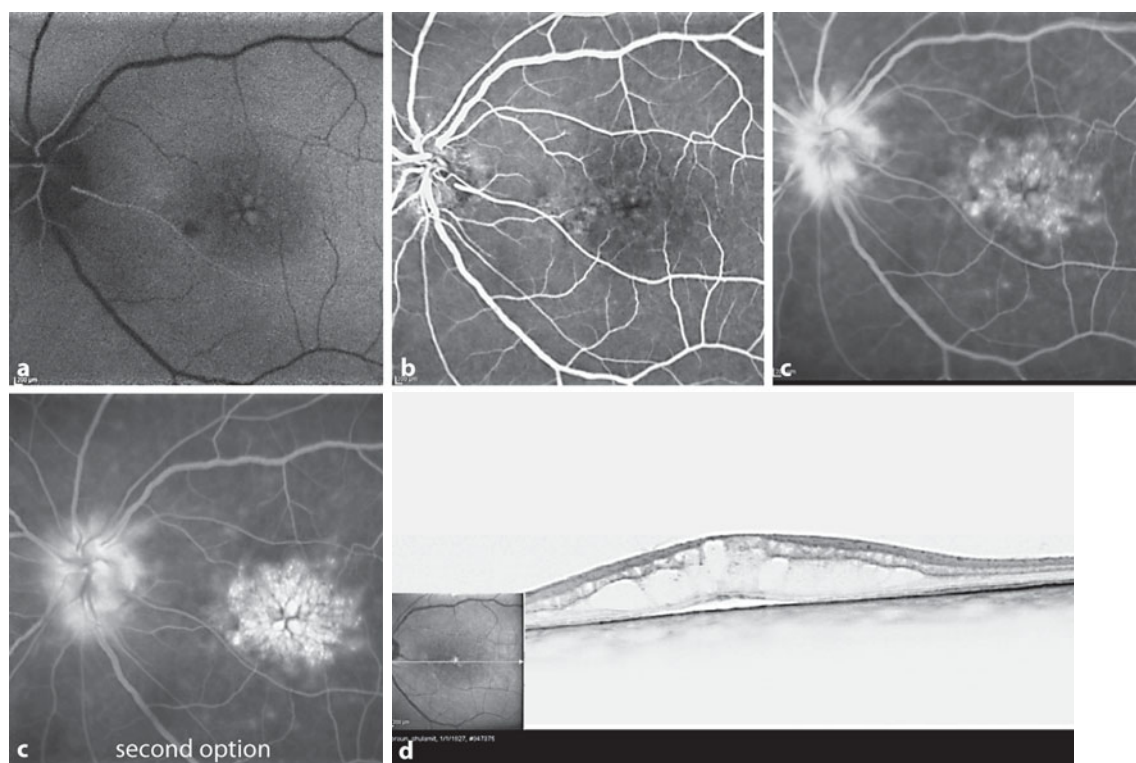


Fig. 3 – Cédème maculaire cystoïde. a. Anérythre. b. AF, phase précoce. c. AF, phase tardive. d. OCT. [tiré de Augustin *et al.* (4)]

2008) (3). L'accumulation de fluides dans la région centrale est plus accentuée dans la couche plexiforme externe (couche de Henlé). Les logettes cystoïdes sont caractérisées par une altération et une diminution du reflet central et un rebord plus brillant.

Les logettes cystoïdes sont des zones de la rétine dans lesquelles les cellules ont été déplacées. Les logettes sont plus volumineuses et largement disséminées dans la couche nucléaire interne. Les plus grosses sont fréquemment entourées par des cavités plus petites et plus périphériques. Occasionnellement, un trou maculaire peut survenir lorsque la surface de la logette cystoïde est distendue et se rompt.

L'œdème maculaire est souvent associé à une ischémie relative et à une rupture plus ou moins étendue de l'arcade capillaire périfovéale, ce qui peut être bien visible sur l'angiographie à la fluorescéine. La zone avasculaire centrale peut ainsi devenir irrégulière et élargie du fait de la non-perfusion des capillaires de cette arcade.

L'occlusion d'artérioles rétiniennes peut en outre entraîner des zones de non-perfusion relativement vastes et une ischémie rétinienne progressive. La mise en évidence d'un agrandissement de la zone

avasculaire centrale dépassant 1 000 micromètres s'accompagne habituellement d'une baisse d'acuité visuelle notable.

Dans certains cas et, en particulier, au décours d'occlusions vasculaires, l'œdème maculaire peut être dû à la diffusion de protéines à travers les parois vasculaires, entraînant un environnement hypertonique intracellulaire aussi bien qu'extracellulaire (d'une manière assez similaire au développement de l'ischémie cérébrale (Finkelstein, 1992) (5).

La zone maculaire de la rétine est prédisposée pour le développement de cet œdème du fait de son anatomie particulière qui est caractérisée par les données suivantes :

- forte concentration cellulaire ;
- forte activité métabolique ;
- trajet latéral des fibres de Henlé ;
- réservoir potentiel pour l'accumulation de fluides extravasculaires, due à l'épaisseur des fibres de la plexiforme externe, faiblement liées entre elles ;
- zone avasculaire centrale qui constitue une zone de partage entre les circulations rétinienne et choroïdienne, diminuant ainsi la résorption des fluides intracellulaires.

Affections oculaires associées

L'œdème maculaire est une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle, brutale ou chronique, survenant au cours de nombreuses affections oculaires.

Œdème maculaire diabétique

Définition et classification

L'œdème maculaire est la complication la plus importante du diabète sucré entraînant une baisse d'acuité visuelle (Joussen *et al.*, 2007) (6).

L'œdème maculaire diabétique est défini comme un épaissement rétinien causé par l'accumulation de fluide intrarétinien et/ou la présence d'exsudats lipidiques dans une zone de deux DP, à partir du centre de la macula, la fovea (fig. 4).

L'incidence de l'œdème maculaire diabétique est directement liée au degré de rétinopathie diabétique ainsi qu'à la durée et au type de diabète. L'incidence cumulée sur 25 ans, chez des patients porteurs d'un diabète de type 1, est de 29 % pour l'œdème maculaire et de 17 % pour l'œdème maculaire cliniquement significatif.

Les données ultérieures ont montré que l'incidence de l'œdème maculaire diabétique chez les patients dont l'âge au diagnostic était inférieur à 30 ans et traités par insuline variait de 0 % pour ceux qui avaient un diabète de moins de 5 ans jusqu'à 29 % chez les patients dont la durée de diabète était de 20 ans ou plus.

Pour les patients dont l'âge au moment du diagnostic était supérieur à 30 ans, ces taux

variaient de 3 % pour ceux qui avaient un diabète de moins de 5 ans jusqu'à 28 % pour ceux dont la durée de diabète était de 20 ans ou plus.

Il existe *deux types d'œdème maculaire diabétique* : focal ou diffus (Girach et Lund-Andersen, 2007 ; Klein *et al.*, 2009) (7-8).

Cependant, il est nécessaire de souligner qu'il existe de multiples définitions, légèrement différentes, à propos de ces deux catégories dans la littérature internationale, qui utilisent des critères un peu différents. Une classification précise reste néanmoins importante car les deux formes cliniques doivent être traitées différemment.

L'*œdème maculaire focal* concerne des zones localisées d'épaississement rétinien, liées à la présence de foyers d'anomalies vasculaires, essentiellement des microanévrismes et, moins fréquemment, des anomalies microvasculaires intrarétiniennes. Ces anomalies ont une tendance à entraîner des diffusions liquidienne, accentuées et habituellement accompagnées d'exsudats lipidiques. La localisation de ces exsudats peut être soit focale, soit plus souvent en forme d'anneau ou de couronne autour des anomalies vasculaires.

L'*œdème maculaire diffus* est causé par des diffusions provenant de l'ensemble du lit capillaire rétinien (et aussi à partir des micro-anévrismes et des artérioles), dans l'ensemble du pôle postérieur de la rétine. Cet œdème diffus peut être observé aux deux yeux, avec des degrés de diffusion qui peuvent être analogues ou au contraire complètement différents.

Il existe aussi des classifications séparant l'œdème maculaire *ischémique* et l'œdème maculaire *exsudatif* ou non ischémique. Dans la plupart des cas, des tableaux mixtes de chacun de ces deux types peuvent être observés en clinique.

Un œdème maculaire « cliniquement significatif » a été défini par l'étude intitulée « *Early treatment diabetic retinopathy Study* » comme comportant au moins une des caractéristiques suivantes :

- épaissement de la rétine au niveau ou à l'intérieur des 500 micromètres du centre de la macula ;
- exsudats lipidiques au niveau ou à l'intérieur des 500 micromètres du centre de la macula, s'ils sont associés à un épaissement de la rétine ;
- une (ou plusieurs) zones d'épaississement rétinien de 1 DP de surface ou plus, dans toute zone à l'intérieur d'une surface de 1 DP du centre de la macula.

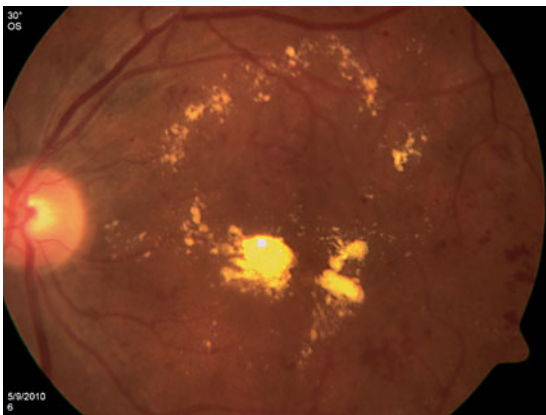


Fig. 4 – Photo du FO. Rétinopathie diabétique et œdème maculaire diabétique avec exsudats lipidiques.

Altérations vasculaires

L'hyperglycémie est l'élément essentiel et caractéristique du diabète sucré. Elle entraîne des altérations cellulaires importantes. Les cellules endothéliales sont très vulnérables à l'hyperglycémie du fait de la régulation intracellulaire des niveaux de glucose, extrêmement difficile dans ces types cellulaires. Un taux élevé de glucose peut altérer de nombreuses fonctions cellulaires et entraîner une chaîne de réactions métaboliques et des altérations cellulaires sévères.

Des facteurs de risque supplémentaires contribuant à la pathogénie de la rétinopathie diabétique et de la maculopathie avec atteinte vasculaire sont constitués par la présence d'hypertension artérielle systémique et par l'hyperlipidémie.

La rétinopathie diabétique est caractérisée par un flux sanguin anormal, une hyperperméabilité (entraînant les diffusions) et/ou une occlusion localisée ou une non-perfusion du lit capillaire rétinien.

L'aspect caractéristique de la rétinopathie diabétique, au stade précoce, est une modification de la structure anatomique et de la composition cellulaire de la microvascularisation rétinienne (artérioles, capillaires et veinules).

Les mécanismes suivants peuvent entraîner ces altérations :

- perte de péricytes (la plus précoce des altérations histologiquement détectables) ;
- interaction entre les péricytes et les cellules endothéliales (joue un rôle important dans la maturation et la maintenance des vaisseaux rétiniens par la sécrétion de facteurs de croissance et par les modifications de la matrice extracellulaire) ;
- altération des cellules vasculaires endothéliales ;
- épaississement de la membrane basale capillaire, entraînant une auto-régulation anormale ;
- déformation des érythrocytes ;
- augmentation de l'agrégation plaquettaire.

De multiples facteurs sont connus pour causer et influencer le développement de l'œdème maculaire diabétique lié à l'altération des vaisseaux rétiniens.

- Altérations, transmises par les leucocytes, des cellules endothéliales par la liaison des plaquettes à ces cellules et par l'expression de molécules d'adhésion (P-selectin, E-selectin, adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1) et (ICAM-1).

- Augmentation de la leucostase (une des premières altérations histologiques dans la rétinopathie diabétique, avant anomalies cliniques). L'adhérence des leucocytes induit directement la mort de cellules endothéliales capillaires, causant ainsi une obstruction vasculaire et des diffusions.
- Les facteurs angiogéniques et essentiellement le facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF) causent une hyperperméabilité vasculaire par atteinte des cellules endothéliales. Cela entraîne l'ouverture des jonctions endothéliales et l'induction de fenestrations ainsi que la formation d'organelles vésiculo-vasculaires.
- L'angiotensine II induit une inflammation des parois vasculaires, essentiellement par le recrutement de leucocytes et le début de leur adhésion aux tissus cibles. Ultérieurement, cette molécule va entraîner une augmentation de perméabilité vasculaire.
- Les produits de glycation avancée (AGE) sont connus pour entraîner un stress oxydatif et une réponse inflammatoire par hyperexpression de cytokines et de molécules d'adhésion de lymphocytes (*vascular cell adhesion molecule 1-VCAM-1*) ainsi que des médiateurs vasoactifs.
- Le sorbitol : l'hyperglycémie entraîne une élévation du niveau de sorbitol à travers la voie des polyols entraînant ainsi la production de sorbitol et de fructose intracellulaire, la destruction de la balance osmotique cellulaire, la perte de l'intégrité de la barrière hémato-rétinienne, la perte de péricytes du fait de leur sensibilité aux polyols et enfin l'activation de la protéine kinase C.
- Une production accrue de produits intermédiaires réactifs oxygénés (stress oxydatif) survient du fait d'une élévation du niveau de stress oxydatif, induit par l'hyperglycémie entraînant une réaction inflammatoire secondaire dans les tissus vasculaires.
- Les modifications de la matrice interviennent sur l'œdème maculaire diabétique. Les métallo-protéinases de la matrice entraînent une dégradation et une modulation de cette matrice extracellulaire. Elles appartiennent à une famille d'enzymes calcium-dépendants et liés au zinc.

Les métallo-protéinases jouent probablement un rôle important dans divers stades de l'affection et au cours de l'atteinte de la barrière

hémato-rétinienne. Ces enzymes entraînent des modifications dans la résistance des cellules endothéliales et ont une influence sur la formation et la fonction des jonctions intercellulaires au stade précoce de la rétinopathie diabétique ou de la maculopathie diabétique.

De plus, elles sont hautement impliquées dans les processus entraînant la mort cellulaire des péricytes et des cellules endothéliales.

Les stades précoces d'altération vasculaire au cours du diabète sont caractérisés par la rupture de la barrière hémato-rétinienne.

La perte de certaines cellules endothéliales dans les parois vasculaires rétiniennes (barrière interne) est en fait responsable, dans la majorité des cas, de rupture précoce de la barrière hémato-rétinienne.

Le développement de l'œdème maculaire est aussi corrélé à la présence d'une hyaloïde postérieure adhérente.

Les patients présentant un décollement postérieur du vitré ont beaucoup moins de risques de développer un œdème maculaire.

Occlusions veineuses rétiniennes

L'occlusion de la veine centrale de la rétine ainsi que l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne peuvent entraîner un œdème maculaire, habituellement de type cystoïde.

Dans les cas d'occlusion de branche, l'œdème maculaire peut être observé essentiellement en cas d'occlusion d'une veine temporale, localisée relativement près du drainage veineux de la macula.

Les diffusions sont liées aux modifications de pression transmises aux capillaires périfovéaux et à la turbulence du flux sanguin. Une composante ischémique associée entraîne la sécrétion de VEGF avec une réaction inflammatoire secondaire et ceci entraîne une altération de la barrière hémato-rétinienne interne.

Deux formes cliniques, ischémique et non ischémique (ou bien perfusée) d'œdème maculaire, peuvent être distinguées. Différentes études (avec des résultats parfois contradictoires) ont été publiées en ce qui concerne le pronostic et l'acuité visuelle.

L'étude intitulée « *Branch Retinal Vein Occlusion Study (BRVOS)* » a rapporté que 37 % des patients inclus dans l'étude avec un œdème maculaire non ischémique ont bénéficié d'une

amélioration de deux lignes ou plus après trois années d'évolution.

La présence d'accumulation de sang dans les logettes cystoïdes centrales est un élément important au cours des occlusions veineuses rétiniennes. Ceci est assez fréquent chez les patients présentant une occlusion veineuse rétinienne et beaucoup moins fréquent chez les patients présentant un œdème maculaire diabétique ou au décours d'une opération de cataracte.

Œdème maculaire du pseudophaque et de l'aphaque (syndrome d'Irvine-Gass)

Un œdème maculaire cystoïde peut se développer au décours de la chirurgie de la cataracte. Il est habituellement reconnu, quatre à six semaines après la chirurgie. Il est actuellement bien connu que l'atteinte de la barrière hémato-acqueuse peut entraîner une libération de prostaglandines, responsable de l'apparition de l'œdème (Gulkilik *et al.*, 2006) (9).

L'intervention chirurgicale et toutes les manipulations au cours de l'intervention entraînent habituellement des traumatismes, mêmes minimes, de l'iris. De ce fait, des médiateurs secondaires de l'inflammation peuvent être libérés par l'iris. Dès que le stimulus responsable (chirurgie) a pu être arrêté, le processus de cicatrisation physiologique sera suffisant pour compenser l'inflammation, lentement mais progressivement.

Dans près de 90 % des cas d'œdème maculaire après chirurgie de la cataracte, une résolution spontanée de l'œdème va donc survenir avec amélioration de l'acuité visuelle. Certes des diffusions massives peuvent entraîner une atteinte sévère et irréversible de l'acuité visuelle. Cependant, dans la plupart des cas, les modifications de l'acuité visuelle sont modérées et peuvent même passer inaperçues au début.

L'œdème maculaire peut même rester non détectable cliniquement.

Cependant, l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde, dépisté seulement par angiographie, dépasse 25 % après chirurgie de la cataracte par phacoémulsification, sans complication préopératoire notable. Une autre étude (Mentes *et al.*, 2003) (10) a signalé une incidence de 9,1 %. Cependant seulement 1 % de ces patients avait ressenti une baisse d'acuité visuelle notable.

La fixation d'un cristallin artificiel dans le sulcus est souvent associée à un risque plus élevé

d'OMC. L'incidence de l'OMC est notablement plus élevée, jusqu'à 37,5 %, dans les cas de rupture de la capsule postérieure.

Chez les patients porteurs d'une rétinopathie diabétique, la chirurgie de la cataracte peut entraîner une aggravation d'un œdème maculaire précoce existant, avec une baisse relative de l'acuité visuelle plus accentuée.

Des mesures préventives sont envisageables, surtout s'il est possible d'examiner le fond d'œil avant l'intervention ou, en tout cas, peu de temps après celle-ci. Ainsi, dans les cas de patients porteurs d'un diabète, un examen avec angiographie à la fluorescéine et un examen en OCT devraient être obtenus avant ou immédiatement après l'intervention de chirurgie de cataracte.

Affections inflammatoires

Au cours des uvéites, l'œdème maculaire se voit le plus souvent sous forme d'un œdème maculaire cystoïde et apparaît comme une conséquence fréquente et commune de cette affection. Cet œdème va souvent persister après que l'uvéite ait été contrôlée avec succès par le traitement.

L'œdème maculaire est une des plus fréquentes complications des uvéites entraînant une baisse d'acuité visuelle. Cet œdème peut survenir dans tous les types d'inflammation oculaire (Guex-Crosier, 1999) (11).

Les formes d'uvéites qui sont le plus fréquemment associées à l'œdème maculaire sont les pars planites, l'iridocyclite, la rétinopatie de Birdshot, les uvéites de la sarcoïdose et les uvéites associées au groupe HLA-B27.

Un OMC peut être aussi fréquemment observé au cours du syndrome de Behçet, de la maladie de Eales, de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et de la toxoplasmose oculaire.

Bien que des exsudations maculaires séreuses aient été observées chez des patients porteurs d'une rétinite à CMV du Sida, cet œdème maculaire reste relativement rare.

Au cours des atteintes oculaires inflammatoires, une augmentation de la production et de la libération de médiateurs de l'inflammation, telles que les prostaglandines, est souvent la cause d'une augmentation de la perméabilité des capillaires périfovéaux et d'une exsudation dans la région maculaire.

Les médications anti-inflammatoires non stéroïdiennes et stéroïdiennes agissant sur la voie

de l'acide arachidonique, dans la synthèse des prostaglandines sont, de ce fait, utilisées avec succès pour traiter ce type d'affections. Bien que les facteurs responsables du plus grand nombre d'uvéites soient encore mal connus, les lymphocytes T, les groupes CD4⁺ en particulier, jouent un rôle central dans cette entité clinique (Yeh *et al.*, 2009) (12).

Des modèles expérimentaux d'uvéite ont pu montrer que, au moment où les lymphocytes T pénètrent dans l'œil, des altérations de la BHR peuvent être observées. Il reste encore impossible de savoir si des lymphocytes T sécrétés par des cytokines sont directement responsables de ce mécanisme. Mais il est probable que plusieurs de ces cellules peuvent entraîner une altération et une rupture de la barrière hémato-rétinienne.

Phototraumatisme

Un phototraumatisme de l'épithélium pigmentaire (EP) entraîne une altération de la barrière hémato-rétinienne externe et peut être responsable d'un œdème maculaire cystoïde post-chirurgie de la cataracte.

Trois mécanismes de traumatisme par la lumière peuvent être distingués :

- des lésions thermiques qui résultent de l'absorption de la lumière par l'épithélium pigmentaire au cours de la chirurgie ;
- l'utilisation du laser Nd-Yag laser entraîne un dommage mécanique lié à la lumière ;
- des altérations photochimiques qui peuvent être causées par le microscope opératoire lorsqu'il est utilisé pendant une durée prolongée au cours de la chirurgie.

Un œdème maculaire post-capsulotomie au laser Nd-Yag peut se développer dans 0 à 2,5 % de tous les cas, avec une incidence croissante si le traitement est mis en œuvre au cours des trois premiers mois postopératoires.

Dégénérescence maculaire liée à l'âge

La dégénérescence maculaire liée à l'âge peut être classée selon deux formes majeures : la forme atrophique (dite sèche) et la forme exudative (dite humide).

La dégénérescence maculaire atrophique, sans atteinte exudative, n'entraîne en général, pas d'œdème maculaire.

La forme exudative associée à des néovaisseaux choroïdiens (NVC) peut entraîner un décollement séreux de la rétine sus-jacente et, secondairement, un œdème maculaire cystoïde.

La présence d'un OMC est plus fréquente si le décollement séreux de la macula a duré depuis plus de 3 à 6 mois ou si les NVC occupent la région rétrofovéale.

Télangiectasie rétinienne et maladie de Coats

Des télangiectasies rétiniennes périfovées et la maladie de Coats s'accompagnent typiquement de vaisseaux rétiniens dilatés et dont les parois vasculaires ont une perméabilité anormale.

Les altérations télangiectasiques peuvent survenir au niveau des artérioles, des veinules ou des capillaires et entraîner un œdème maculaire de type cystoïde, dû à des diffusions très importantes.

Plus les formations cystoïdes sont proches du centre de la macula et plus rapidement les symptômes seront ressentis par le patient. Ces symptômes sont directement liés à une baisse d'acuité visuelle.

Les télangiectasies juxtafovées idiopathiques sont habituellement de gravité modérée et atteignent essentiellement la région temporale de la macula. L'œdème maculaire cystoïde y est moins fréquent que dans les affections précédentes.

Rétinopathie par radiation

La rétinopathie par radiation est causée par des altérations vasculaires liées à des traitements préalables par irradiation de l'œil ou de l'orbite. La forme d'œdème maculaire qui se développe le plus souvent est habituellement semblable à celle de l'œdème maculaire diabétique et souvent de type cystoïde.

L'étude la plus importante concernant les rétinopathies par radiation avait inclus 218 patients traités par protonthérapie pour des tumeurs paramaculaires. Trois ans après le traitement, 87 % des patients avaient développé un œdème maculaire (Guyer *et al.*, 1992) (13).

Dystrophies héréditaires

L'évolution des rétinites pigmentaires peut être influencée par la survenue d'un OMC, dû à une accentuation de la perméabilité de l'épithélium pigmentaire ou des capillaires périfovées (Fishman *et al.*, 1977) (14). Une incidence de 28 % a été publiée par Sandberg *et al.* (2008) (15).

L'OMC est habituellement plus fréquent chez des patients jeunes avec altération modérée de l'épithélium pigmentaire. Il peut alors être traité avec succès par l'acétazolamide par voie orale.

Un œdème maculaire héréditaire dominant a été décrit comme une forme distincte de dystrophie maculaire, débutant habituellement aux environs de 30 ans. Cette affection évolue habituellement lentement, au cours des décennies suivantes (Notting et Pinckers, 1977 ; Hogewind *et al.*, 2008) (16-17).

Les caractéristiques de ce syndrome comportent un début précoce et une évolution très prolongée de l'OMC, suivi finalement par l'atrophie du tissu rétinien dans les formes les plus tardives.

Certains patients présentent en outre des diffusions de fluorescéine à partir des capillaires de la papille, une altération modérée de l'électrorétinogramme, une augmentation du seuil d'adaptation à l'obscurité, des troubles de la vision des couleurs vert-rouge et bleu-jaune, un électrorétinogramme normal, une hyperopie, une rétinopathie pigmentaire périphérique et des opacités vitréennes.

Tumeurs

Des formes d'œdème maculaire cystoïde peuvent être observées assez fréquemment chez des patients présentant un mélanome choroïdien. Trois grands types d'OMC peuvent être distingués : direct, indirect ou une combinaison des deux.

L'atteinte directe peut être observée lorsque le mélanome est directement rétrofovéal. La forme indirecte survient lorsque l'exsudation rétrofovéale provient d'un mélanome situé à distance de la fovea, et ceci, même lorsqu'il n'y a pas de tumeur directement rétrofovéale.

L'origine de l'OMC se trouve au niveau du réseau capillaire rétinien et est liée à l'existence d'anomalies microvasculaires intrarétiniennes évoquant des proliférations des cellules endothéliales.

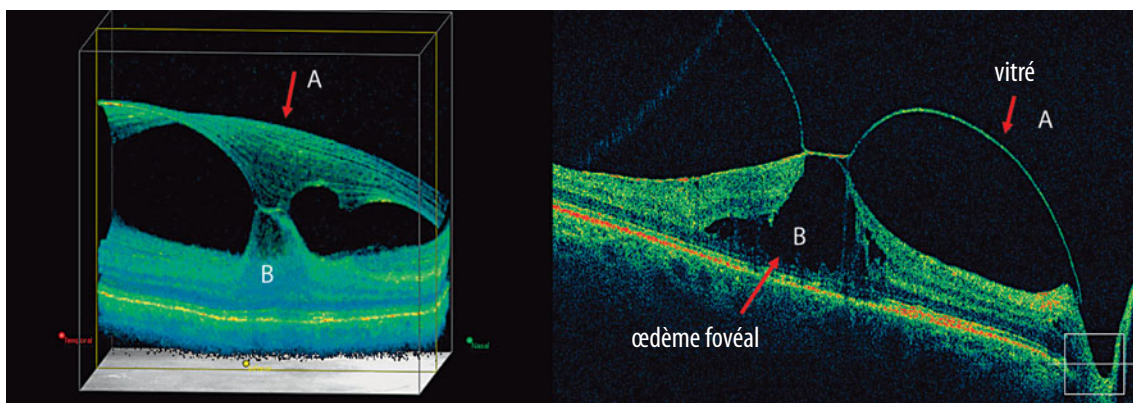


Fig. 5 – Syndrome de traction vitréo-rétinien. OCT. **a.** La traction vitréenne est évidente. **b.** La traction vitréenne est la cause du décollement fovéal.

D'autres tumeurs associées à l'œdème maculaire cystoïde sont les noevi et les hémangiomes capillaires.

Œdèmes maculaires iatrogènes

Le latanoprost, le travoprost et le bimatoprost sont des analogues des prostaglandines qui peuvent altérer la barrière hémato-acqueuse au décours immédiat des interventions chirurgicales pour cataracte et entraîner un œdème maculaire cystoïde. Ce phénomène survient lorsque ces médications ont été employées par voie topique.

Les médications elles-mêmes n'ont pas d'influence sur la perméabilité des vaisseaux sanguins. En fait, elles stimulent la synthèse endogène des prostaglandines, qui sont des médiateurs de l'inflammation et entraînent secondairement la rupture de la barrière hémato-acqueuse. L'OMC disparaît habituellement dès l'arrêt du traitement (Shumer *et al.*, 2000) (18). Certaines médications systémiques, telles que l'acide nicotinique et le docétaxel peuvent aussi entraîner un œdème maculaire, aussi bien que l'administration par voie topique, mais à long terme, d'épinéphrine ou de dipivéphrine.

Membranes épirétiniennes

Les membranes épirétiniennes peuvent entraîner des altérations de surface de la rétine sous-jacente entraînant une rétraction et une contraction de la membrane.

L'OMC est typiquement causé, dans ces cas, par une combinaison de plusieurs mécanismes :

- distorsion et traction des vaisseaux intrarétiniens de voisinage, entraînant des diffusions ;
- distension de la microcirculation maculaire entraînant une diminution du flux sanguin capillaire ;
- perte de contact entre la rétine et la pompe de l'épithélium pigmentaire.

Syndrome de traction vitréo-maculaire

Dans le syndrome de traction vitréo-maculaire, un décollement partiel du vitré postérieur est combiné avec la persistance d'une adhérence maculaire et donc de tractions maculaires.

Une traction prolongée peut entraîner l'apparition d'un œdème maculaire cystoïde (fig. 5). Une séparation complète du vitré et de la rétine permet la régression de ces altérations cystoïdes et l'amélioration de l'acuité visuelle.

Syndrome d'immunodéficience acquise

Un œdème maculaire cystoïde a été observé au cours des rétinites à cytomégalovirus chez des patients souffrant de Sida ainsi que chez des patients immunocompétents.

L'œdème maculaire peut parfois se développer au moment où la rétinite régresse et se résorbe. Un OMC a aussi été observé chez des patients présentant une rétinite à cytomégalovirus inactive après récupération de l'immunocompétence

et amélioration du nombre de CD4, du fait d'une thérapeutique très active anti-rétrovirus (Kersten *et al.*, 1999) (19).

Composantes vasculaires

Barrière hémato-rétinienne et rôle des protéines

Différents facteurs préviennent l'accumulation intrarétinienne de fluides et de protéines extracellulaires pour maintenir un équilibre entre :

- les forces osmotiques ;
- les forces hydrostatiques ;
- la perméabilité capillaire ;
- la compliance tissulaire.

Le résultat est que le taux de filtration capillaire devient égal au taux de résorption liquidienne à partir des tissus rétinien extracellulaires. De ce fait, les espaces interstitiels de la rétine peuvent rester à l'abri d'infiltration liquidienne, dans les conditions physiologiques.

L'existence d'une barrière hémato-rétinienne formée par des jonctions intercellulaires est la condition requise pour maintenir l'état physiologique. Ces jonctions sont des molécules transmembranaires connectant les cellules les unes aux autres.

Ces cellules sont liées par des molécules de liaison du cytosquelette. De plus, des molécules de régulation sont présentes dans ce site régulant l'interaction avec le cytosquelette (fig. 6).

Le rôle de la barrière hémato-rétinienne est de séparer le sang des tissus rétinien de voisinage. De plus, cette barrière doit contrôler le passage des protéines et des cellules depuis le sang vers ces tissus de voisinage aussi bien que l'extravasation de leucocytes en cas de réaction inflammatoire.

Dans la circulation rétinienne interne, la barrière hémato-rétinienne est formée par des jonctions serrées et étanches (*zonula occludens*). Les communications intercellulaires sont obtenues par des zones de jonctions adhérentes (*zonula adherens*) et par des zones de communication (*macula communicans*) qui réunissent les cellules de l'endothélium des capillaires rétinien. La composition moléculaire de ces jonctions intercellulaires est différente dans l'ensemble des vaisseaux de la rétine.

Dans la circulation rétinienne externe, les jonctions étroites entre les cellules de l'épithélium pigmentaire maintiennent la barrière hémato-rétinienne aussi bien que des zones d'adhérence et des desmosomes (*macula adherens*).

La barrière hémato-rétinienne maintient la stabilité de l'environnement des neurones et des photorécepteurs et leur permet d'assurer leurs fonctions physiologiques. À part ces structures, il n'existe aucune barrière anatomique pour limiter les mouvements liquidiens au sein de la rétine.

Le passage interstitiel depuis la cavité vitréenne jusqu'à l'espace sous-rétinien est long et se termine au niveau des zonulae adherentes, qui forment la membrane limitante externe (MLE). La membrane limitante interne (MLI) n'a, selon les

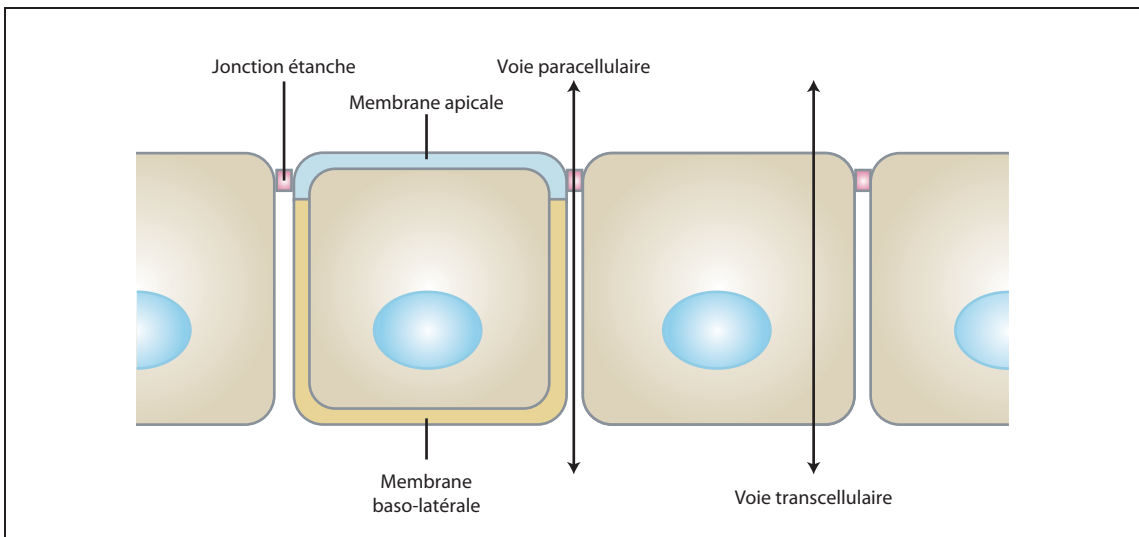


Fig. 6 – Représentation schématique d'une membrane au niveau cellulaire. Aspects apicaux et basocellulaires et jonctions.

études récentes, probablement pas d'influence notable sur les mouvements liquidiens (Rostos et Moschos, 2008) (3) Cela signifie que l'ablation chirurgicale de la membrane limitante interne n'entraîne pas d'augmentation des mouvements liquidiens.

Les zonulae adherentes entre les photorécepteurs et les cellules de Muller, formant la membrane limitante externe ne sont cependant pas soudées de la même manière que les *zonulae occludentes* de l'épithélium pigmentaire et des capillaires rétinien. De ce fait, elles peuvent seulement partiellement limiter les mouvements des grosses molécules.

Des études plus récentes ont montré que la plupart des albumines présentes à ce niveau peuvent passer à travers la membrane limitante externe. La diffusion des albumines marquées à la fluorescéine, depuis l'espace sous-rétinien vers la cavité vitrénne et vice versa, est en fait facilement possible (Rostos et Moschos, 2008) (4). Le taux de mouvements d'albumine à travers la rétine reste notable et influence le développement de l'œdème maculaire. Cependant les grosses molécules ne peuvent pas diffuser à travers la rétine.

Les *protéines* qui ont déjà diffusé vers le tissu rétinien y demeurent pendant un certain temps. Elles diffusent ultérieurement à un certain degré vers la cavité vitrénne ou l'espace sous-rétinien. Cependant, cette quantité de protéines doit donc être remplacée par des diffusions constantes, qui sont liées aux conditions pathologiques responsables du développement de l'œdème maculaire. Cela entraîne un taux constant de mouvements de protéines et aussi une constante accumulation de fluides dans le tissu rétinien.

Ces phénomènes physiologiques mettent en évidence qu'il doit persister un taux plus élevé de protéines dans les tissus rétinien (plutôt que diffuser vers la cavité vitrénne ou l'espace sous-rétinien) pour permettre le développement de l'œdème. Lorsque les protéines sont retenues dans le tissu rétinien, les fluides aussi vont s'accumuler du fait de phénomènes osmotiques et ce mécanisme entraînera l'apparition de l'œdème maculaire. La condition préalable pour qu'une quantité plus élevée de protéines soit maintenue dans le tissu rétinien, plutôt que quitter celui-ci, est la rupture de la barrière hémato-rétinienne.

Au total, toutes les conditions pathologiques qui entraînent une rupture de la barrière hémato-rétinienne vont entraîner une rétention de

protéines à l'intérieur du tissu rétinien et, de ce fait, le développement d'un œdème dû à une accumulation liquidienne par un phénomène osmotique.

Flux liquidiens

Différentes forces, actives et passives, interviennent ensemble pour les mouvements liquidiens (les mouvements d'eau) à travers la rétine ou vers l'espace sous-rétinien.

Forces passives

- La pression intra-oculaire chasse l'eau vers la rétine ; cependant, ce mécanisme est limité en importance du fait de la résistance de la rétine envers ce flux.
- La pression osmotique à l'intérieur du tissu choroïdien dirige l'eau vers la choroïde.

Ces forces passives sont importantes. Dans des conditions physiologiques, elles sont suffisantes pour maintenir « sec » l'espace sous-rétinien.

Cependant, des forces actives sont nécessaires pour éliminer la quantité d'eau mobilisée par la pression intra-oculaire et qui diffuse à travers la rétine. De plus, les forces passives pourraient être un mécanisme additionnel de sécurité pour lutter contre l'accumulation de fluides dans des conditions pathologiques.

Forces actives

Un transport actif par l'épithélium pigmentaire mobilise l'eau hors de la rétine vers la choroïde. Les cellules de l'épithélium pigmentaire sont reliées par des jonctions étroites, formant la barrière hémato-rétinienne externe et les séparant en une région apicale et une région basale.

Les cellules de l'épithélium pigmentaire contiennent cependant des canaux et des systèmes de transport. Ceux-ci sont responsables séparément de la partie apicale et de la partie basale des membranes cellulaires. Ils entraînent des mouvements ioniques selon une direction soit apicale soit basale. Ces mouvements ioniques entraînent des mouvements parallèles de l'eau, dus à des forces osmotiques.

L'équilibre devrait toujours tendre vers l'élimination de fluides et d'eau depuis l'espace sous-rétinien pour permettre un environnement « sec » pour les tissus rétinien.

Les phénomènes pathologiques, entraînant une accumulation de liquide sous-rétinien, limitent

et empêchent l'élimination de l'eau en excès. Il est difficile encore de préciser à quel degré ce transport actif par l'épithélium pigmentaire joue un rôle dans le développement de l'œdème maculaire, qui est lui-même causé par une accumulation de fluides intrarétiniens.

Cependant, il est bien connu que la quantité de liquide intrarétinien, diffusant vers l'espace sous-rétinien, où l'épithélium pigmentaire pourrait avoir accès, reste anatomiquement limitée. De ce fait, le transport actif par l'épithélium pigmentaire peut seulement éliminer une certaine quantité de liquide et d'eau. Lorsque cette capacité est dépassée, un œdème maculaire peut se développer plus facilement (fig. 7).

Œdème extra- et intracellulaire

D'une manière générale, un œdème maculaire peut être causé par une accumulation de fluide soit extracellulaire soit intracellulaire. Dans de nombreuses affections, il est vraisemblable que les deux mécanismes coexistent.

Dans les conditions physiologiques, chaque cellule a un système de transport membranaire qui maintient un équilibre ionique constant et des mouvements liquidiens parallèles vers et hors de la cellule.

Toute agression métabolique (par exemple l'ischémie) peut entraîner une altération des canaux ioniques, entraînant un gonflement de la cellule (*œdème intracellulaire*). De nombreux désordres, entraînant l'altération et la rupture de la barrière hémato-rétinienne, peuvent aussi entraîner des altérations des canaux ioniques. Une décompensation intracellulaire peut entraîner la libération d'excito-toxines et de radicaux libres, entraînant une atteinte plus sévère de la barrière hémato-rétinienne.

Un gonflement extracellulaire (*œdème extracellulaire*) semble être essentiellement causé par les protéines. En cas de rupture de la barrière hémato-rétinienne, des protéines telles que les albumines diffusent vers l'espace extracellulaire et sont guidées par la pression sanguine et des gradients de diffusion.

Ces protéines quittent la rétine vers la cavité vitréenne au niveau de la membrane limitante interne. Au contraire, au niveau de la membrane limitante externe, elles sont retenues et demeurent dans le tissu rétinien. La pression oncotique augmente avec accumulation liquidienne dans les espaces extracellulaires, entraînant l'œdème extracellulaire.

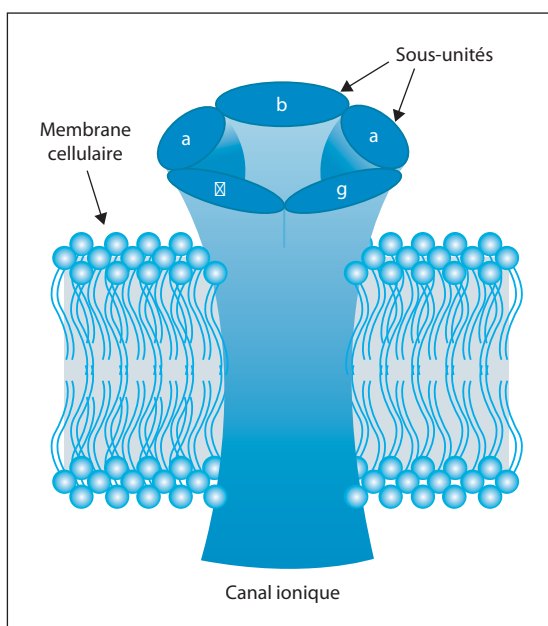


Fig. 7 – Canal transmembranaire.

Les raisons pour lesquelles les protéines ne restent pas dans l'espace sous-rétinien et entraînent un décollement séreux de l'épithélium pigmentaire sont que la capacité des systèmes de transport actif devient insuffisante pour maintenir l'espace sous-rétinien « sec » malgré les effets oncotiques.

Il est vraisemblable que dans la plupart des affections avec rupture de la barrière hémato-rétinienne, les capillaires rétiniens et l'épithélium pigmentaire sont à la fois affectés et à différents degrés. L'œdème maculaire est donc lié à une accumulation de fluides, à la fois extracellulaire et intracellulaire et d'un degré variable.

Certaines affections entraînent essentiellement un œdème extracellulaire et d'autres plutôt un œdème intracellulaire.

Les protéines ne sont pas seules en cause pour l'accumulation liquidienne dans les tissus intrarétiniens. Des molécules plus grosses, dont la clearance est limitée par la membrane limitante externe, entraînent de la même manière une élévation du gradient et un œdème.

Dans les affections comportant une néovascularisation choroïdienne, une exsudation vers l'espace sous-rétinien est beaucoup plus accentuée. De ce fait, un gradient de pression liquidienne et un gradient de diffusion pour les protéines sont créés.

La quantité de protéines pénétrant dans la rétine est beaucoup plus élevée par comparaison aux affections atteignant la barrière hémato-rétinienne seulement. Cela entraîne un œdème qui est beaucoup plus important que l'œdème créé par la rupture de la barrière hémato-rétinienne seule.

Composantes inflammatoires

Une inflammation à l'intérieur des parois vasculaires joue un rôle central dans le développement de l'œdème maculaire.

Plusieurs médiateurs de l'inflammation et plusieurs cellules inflammatoires sont présents à ce niveau et réagissent avec une chaîne complexe de réactions qui ne sont pas encore complètement connues (Joussen *et al.*, 2007 ; Pasqualetti *et al.*, 2007 (6-20).

De nombreux médiateurs de l'inflammation jouent un rôle important dans la pathogenèse

de l'œdème maculaire : angiotensine II ; VEGF ; prostaglandines ; cytokines et chemokines ; métallo-protéinases de la matrice ; interleukines ; P-sélectines, E-sélectines ; cellules d'adhésion vasculaire, VCAM-1 ; molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM-1).

Les cellules d'inflammation suivantes jouent un rôle dans la pathogenèse de l'œdème maculaire : macrophages et neutrophiles.

Angiotensine II

L'angiotensine est un oligopeptide du sang qui entraîne une vasoconstriction, une élévation de la pression sanguine et la libération d'aldostérones depuis le cortex adrénalien. C'est un dérivé de son précurseur, l'angiotensinogène, qui est une globuline du sérum.

Des preuves existent que l'angiotensine II contribue à l'inflammation vasculaire (Kersten *et al.*, 1999) (19) (fig. 8). L'angiotensine est produite localement dans les parois des vaisseaux inflammatoires à travers le système rénine-angiotensine.

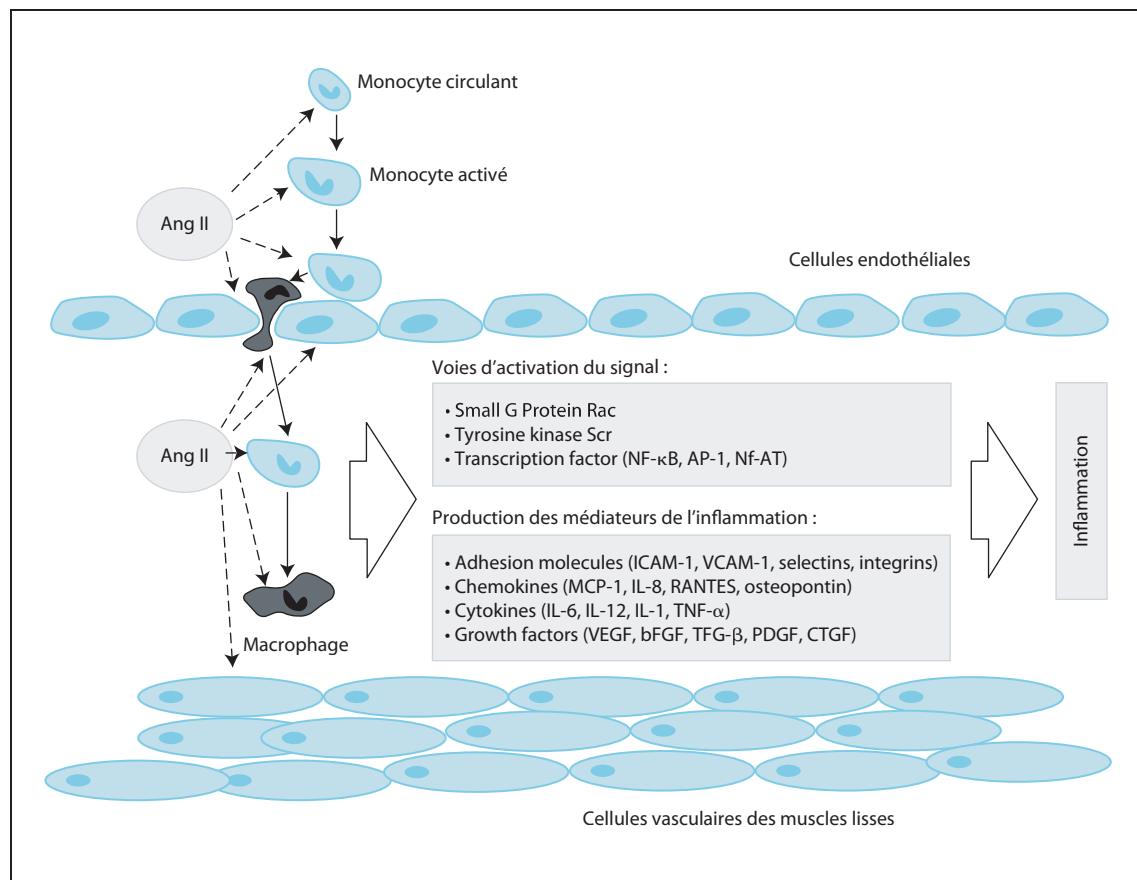


Fig. 8 – Effets de la réponse inflammatoire induits par l'angiotensine (Ang)-II.

L'angiotensine II entraîne une rupture de la barrière hémato-rétinienne à travers des facteurs dépendant de la pression sanguine et d'autres facteurs. L'angiotensine joue un rôle central dans la pathogenèse des affections vasculaires entraînant un œdème maculaire.

Trois effets majeurs de l'angiotensine II comme médiateurs de l'inflammation peuvent être soulignés.

• *Infiltration leucocytaire*

Un recrutement de leucocytes depuis la circulation vers les espaces périvasculaires débute par une augmentation des molécules d'adhésion (sélectines, immuno-globulines, intégrines). L'adhérence des leucocytes vers le tissu cible est ainsi initiée.

L'augmentation des différents chémokines et cytokines (monocyte chemoattractant protéine 1-MCP-1 ; interleukines 1, 6, 8 et 12 ; *tumor necrosis factor α*) entraîne une transmigration des leucocytes vers le tissu cible.

• *Augmentation de la perméabilité vasculaire*

Une agression mécanique liée à la pression sur l'endothélium, la libération d'eicosanoïdes (leucotriènes et prostaglandines) et une augmentation du VEGF vont entraîner une augmentation de la perméabilité vasculaire.

• *Modification de la matrice extracellulaire*

Les proliférations cellulaires, hypertrophie et fibrose sont entraînées par des facteurs de croissance autocrine et paracrine (VEGF, PDGF, TGF-β, BFGF).

L'effet d'ensemble de l'angiotensine II sur le tissu vasculaire est donc un dysfonctionnement endothélial, l'étape physiopathologique essentielle dans la survenue de l'œdème maculaire.

Facteur angiogénique : VEGF

Le VEGF est une glycoprotéine homodimère, liée à un dissulfide. Il s'agit d'un des régulateurs les plus importants de la vasculogénèse et de l'angiogénèse. Le VEGF a une activité mitogénique sélective et est un facteur de survie des cellules endothéliales.

Dans les conditions physiologiques, le VEGF est, parmi d'autres, impliqué dans l'embryogénèse, les processus de cicatrisation et d'inflammation. Dans des conditions pathologiques, le VEGF va jouer un rôle dans la croissance des tumeurs, les arthrites, les affections cardiaques et diverses affections oculaires telles que la rétinopathie

diabétique, la dégénérescence maculaire liée à l'âge et les affections vasculaires rétiniennes occlusives.

La famille des VEGF comporte 5 types : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D et VEGF-E.

Le VEGF-A est essentiellement présent dans les processus pathologiques oculaires et semble être un des facteurs responsables du développement de l'œdème maculaire.

Différentes isoformes de VEGF existent : VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189 et VEGF-206. Le VEGF-121 est largement diffusible. Les autres isoformes contiennent un site de liaison à l'héparine. Le VEGF-189 et le VEGF-206 sont fortement liés à la matrice extracellulaire alors que le VEGF-165 est faiblement lié.

Le rôle essentiel du VEGF-A dans la vasculogénèse a été démontré par des études sur le développement embryonnaire. L'altération de ce gène chez des souris va entraîner la mort de l'embryon. Ceci est dû à l'absence de développement des vaisseaux sanguins (Ferrara *et al.*, 1996) (21).

Le VEGF est essentiellement exprimé dans les cellules endothéliales aussi bien que dans les péricytes, monocytes et les cellules neurologiques. Les effets surviennent lorsque le VEGF se lie à ses récepteurs au niveau des cellules endothéliales vasculaires.

Différents récepteurs existent : VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3. Ce sont des récepteurs de la tyrosine kinase qui se dimérisent et deviennent autophosphorylés lors de la liaison avec le VEGF. L'activation des récepteurs entraîne de multiples modifications intracellulaires et qui modifient elles-mêmes les effets des facteurs de croissance.

Le VEGF est, parmi d'autres, essentiellement libéré et augmenté par :

- ischémie et hypoxie rétiniennes : ce sont les inducteurs les plus importants du VEGF-A ; l'expression en est liée à l'activation du facteur HIF-1 (*Hypoxia Inducible Factor*) qui se lie au gène du VEGF ;
- augmentation de trois à quatre fois de la demi-vie du VEGF-A (MRNA) ;
- le VEGF a de multiples effets sur différents tissus de l'organisme humain : angiogénèse ; vasculogénèse ; chimotaxis ; inflammation ; augmentation de la perméabilité vasculaire ; neuroprotection.

Chez les patients présentant un œdème maculaire diabétique, les taux de VEGF sont élevés et sont corrélés avec la sévérité de l'affection.

Le VEGF contribue aussi à l'œdème maculaire qui accompagne la DMLA, les occlusions veineuses rétinienne et les uvéites. Deux effets particuliers entraînant l'œdème maculaire doivent être soulignés :

• *Inflammation*

Une rupture de la barrière hémato-rétinienne induite par l'inflammation est liée au VEGF grâce à la liaison aux leucocytes et induit leur recrutement. Une leucostase importante, dans le tissu vasculaire atteint, débute ainsi. Ceci est accompagné par une augmentation de ICAM-1. Les récepteurs du VEGF sont présents et actifs dans tous les types de cellules inflammatoires y compris les plaquettes. Les cellules inflammatoires sont capables aussi de produire et de libérer du VEGF.

• *Perméabilité vasculaire*

Le VEGF est 50 000 fois plus actif que l'ischémie pour entraîner des diffusions vasculaires. L'augmentation de perméabilité vasculaire survient du fait d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne, elle-même provoquée par différents mécanismes, tels que :

- médiation leucocytaire (recrutement adhésion et stase) liée à une altération endothéliale et entraînant la mort cellulaire ;
- altération des jonctions étroites des cellules endothéliales, due à la phosphorylation de l'occludine protéine des jonctions étroites ;
- activation de la protéine kinase-C ;
- induction de fenestrations et d'organelles vésiculo-vasculaires.

Prostaglandines

Les prostaglandines font partie d'un groupe de composés lipidiques qui dérivent d'acides gras. Chaque prostaglandine contient vingt atomes de carbone et, en particulier, des modules à cinq carbones. Ce sont des médiateurs qui ont de nombreux effets physiologiques.

Les prostaglandines associées aux thromboxanes et aux prostacyclines forment la classe prostanoides des dérivés d'acides gras. Cette classe de prostanoides est une sous-classe des eicosanoïdes.

Dans la voie des prostaglandines, l'inflammation entraîne la libération d'acide arachidonique depuis les parois cellulaires. De ce fait, l'acide arachidonique est converti en prostaglandine par une enzyme appelée cyclooxygénase-II et en leucotrienne par une enzyme appelée 5-lipoxygénase (fig. 9).

Dans la physiopathologie de l'œdème maculaire, les prostaglandines entraînent une rupture de la barrière hémato-rétinienne par ouverture des jonctions étroites.

Ischémie

Gonflements des cellules gliales

Des conditions d'ischémie ou d'hypoxie jouent un rôle central dans le développement de l'œdème maculaire. Dans les neurones, le taux de synthèse ATP est très élevé comparé aux autres types cellulaires. Ce phénomène entraîne une production élevée d'eau. La consommation de substrats métaboliques, tels que le glucose, est liée à cette augmentation du taux d'eau dans les cellules. Ce fluide doit être éliminé secondairement.

Dans les conditions physiologiques, l'eau quitte les neurones par absorption par les cellules gliales et est libérée dans le sang ou dans le liquide cérébrospinal ou dans le vitré. Cette libération d'eau par les cellules gliales vers la rétine survient par leur extrémité périvasculaire, proche du vitré. Les canaux d'Aquaporine-4 (AQP4) jouent un rôle significatif dans ces flux liquidiens.

Dans l'œdème cérébral post-ischémique, le gonflement de cette extrémité des cellules autour des vaisseaux est probablement accentué par une expression altérée des canaux liquidiens AQP4, dans les cellules membranaires (Pannicke *et al.*, 2004) (22).

Les transports liquidiens sont liés osmotiquement aux ions potassium⁺ dans les membranes, au niveau des extrémités des cellules gliales. La direction des flux liquidiens à travers des canaux d'AQP-4, dirigés par les mécanismes osmotiques peut être déterminée par les flux d'ions K⁺ à travers des protéines spécialisées appelées les canaux Kir4.1.

La conductance membranaire principale pour les cellules gliales est pour les ions K⁺. De ce fait, les ions K⁺ jouent un rôle dominant (Pannicke *et al.*, 2004) (22).

Après l'ischémie, la perméabilité aux ions K⁺, des membranes plasmiques gliales est nettement diminuée entraînant le fait que ces cellules ne peuvent plus libérer d'ions K⁺. De ce fait, la concentration intracellulaire d'ions K⁺ augmente. Cette concentration intracellulaire doit cependant rester à un niveau constant pour maintenir le gradient osmotique.

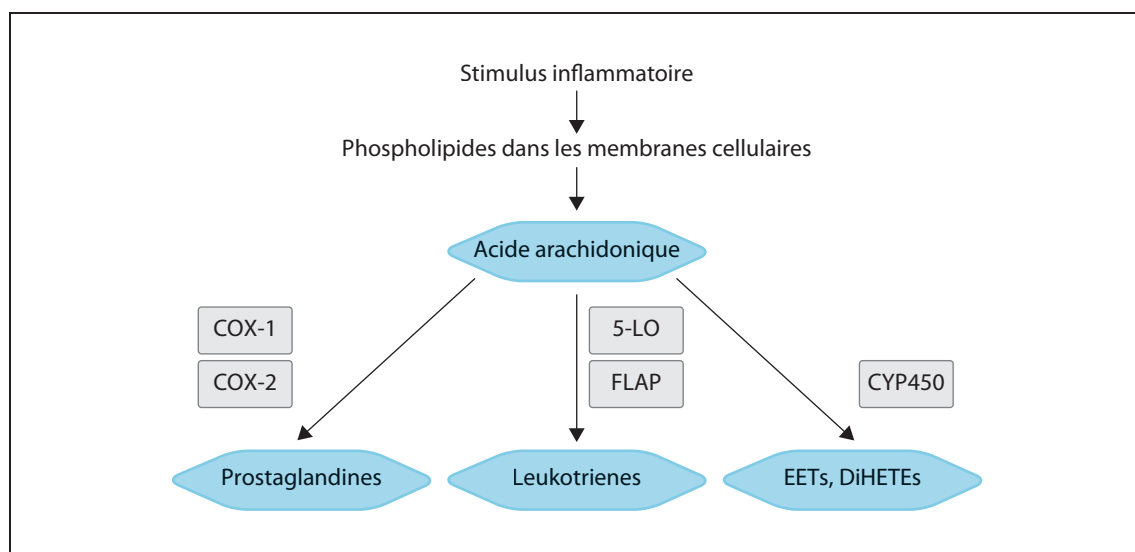


Fig. 9 – Voies de la cyclooxygénase (Cox) et de la 5-lipoxygénase (5-LO). FLAP : protéine d'activation de la 5-LO. CYP450 : cytochrome P450. EET : acide epoxyeicosatriénoïque. DIHETE : acide dihydroxyeicosatriénoïque.

L'osmolarité relative du cytoplasme augmente en relation avec l'environnement hypotonique. L'eau peut alors rentrer dans les cellules, entraînant alors un gonflement de ces cellules (Panické *et al.*, 2004) (22).

L'œdème maculaire est une complication essentielle de nombreuses affections rétinienne entraînant la dégénérescence des photorécepteurs et la mort des neurones.

Dans le développement de l'œdème maculaire, il est admis que le gonflement des cellules de Muller (cellules gliales) survient avant la formation de l'œdème extracellulaire. Les cellules gliales rétinienne vont progressivement perdre de leur conductivité liée aux ions K^+ au cours du vieillissement.

Ce fait explique la plus grande fréquence de l'œdème maculaire liée à des conditions hypoxiques/ischémiques chez les personnes âgées.

Un autre mécanisme a été suggéré pour contribuer au gonflement des cellules gliales qui pourrait être lié aux ions K^+ .

L'agression rétinienne entraînée par l'ischémie et la reperfusion est induite par une excitotoxicité liée au glutamate. Une exposition prolongée aux glutamates entraîne un gonflement des cellules gliales. Le mécanisme sous-jacent est une accumulation intracellulaire de ions Na^+ avec une augmentation de l'œdème intracellulaire.

Ces ions sont transportés par des transporteurs de glutamate (Widemann *et al.*, 2004) (23). Il faut souligner qu'en dépit des progrès récents, le

mécanisme complet de ce gonflement des cellules gliales n'est pas encore complètement précisé.

De multiples types de molécules ou de fragments ioniques peuvent jouer un rôle important dans ce gonflement des cellules gliales.

La connaissance sur les mécanismes sous-jacents au développement de l'œdème maculaire a fait de grands progrès au cours de la dernière décennie. Cependant les recherches sont encore en cours pour mieux comprendre les mécanismes au niveau moléculaire et pour permettre des thérapeutiques plus spécialisées dans le traitement de l'œdème maculaire dans l'avenir.

Références

- Marmor MF (1999) Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol* 97: 239-49
- Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, *et al.* (2004) Macular edema. *Surv Ophthalmol* 49: 470-90
- Rotsos TG, Moschos MM (2008) Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol* 2: 919-30
- Augustin AJ (2007) *Augenheilkunde*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (3rd ed.)
- Finkelstein D (1992) Ischemic macular edema. Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 110: 1427-34
- Joussen AM, Smyth N, Niessen C (2007) Pathophysiology of diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol* 39: 1-12
- Girach A, Lund-Andersen H (2007) Diabetic macular oedema: a clinical overview. *Int J Clin Pract* 61: 88-97
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, *et al.* (2009) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 116: 497-503

9. Gulkilik G, Kocabora S, Taskapili M, Engin G (2006) Cystoid macular edema after phacoemulsification: risk factors and effect on visual acuity. *Can J Ophthalmol* 41: 699-703
10. Menten J, Erakgun T, Afrashi F, Kerci G (2003) Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica* 217: 408-12
11. Guex-Crosier Y (1999) The pathogenesis and clinical presentation of macular edema in inflammatory diseases. *Doc Ophthalmol* 97: 297-309
12. Yeh S, Li Z, Forooghian F, *et al.* (2009) CD4+Foxp3+T-regulatory cells in noninfectious uveitis. *Arch Ophthalmol* 27: 407-13
13. Guyer DR, Mukai S, Egan KM, *et al.* (1992) Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 99: 1278-85
14. Fishman GA, Fishman M, Maggiano J (1977) Macular lesions associated with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 95: 798-803
15. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL (2008) Visual acuity is related to parafoveal retinal thickness in patients with retinitis pigmentosa and macular cysts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 4568-72
16. Notting JG, Pinckers JL (1977) Dominant cystoid macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 83: 234-41
17. Hogewind BF, Pieters G, Hoyng CB (2008) Octreotide acetate in dominant cystoid macular dystrophy. *Eur J Ophthalmol* 18: 99-103
18. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK (2000) Latanoprost and cystoid macular edema: is there a causal relation? *Curr Opin Ophthalmol* 11: 94-100
19. Kersten AJ, Althaus C, Best J, Sundmacher R (1999) Cystoid macular edema following immune recovery and treatment with cidofovir for cytomegalovirus retinitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237: 893-6
20. Pasqualetti G, Danesi R, Del Tacca M, Bocci G (2007) Vascular endothelial growth factor pharmacogenetics: a new perspective for anti-angiogenic therapy. *Pharmacogenomics* 8: 49-66
21. Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, *et al.* (1996) (Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 380: 439-42
22. Pannicke T, Iandiev I, Uckermann O, *et al.* (2004) A potassium channels linked mechanism of glial cell swelling in the postischemic retina. *Mol Cell Neurosci* 26: 493-502
23. Widemann BC, Balis FM, Kemppf-Bielack B, *et al.* (2004) Highdose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcome. *Cancer* 100: 2222-52

Diagnostic et détection

*Giovanni Staurenghi – Alessandro Invernizzi
Laura de Polo – Marco Pellegrini*

Chapitre 3

Résumé

Le but de ce chapitre est de proposer un guide, pratique mais assez complet, pour aider à la détection de l'œdème maculaire et pour décrire ses caractéristiques en fonction des diverses étiologies. Les techniques d'imagerie les plus utiles (biomicroscopie, rétinographie, tomographie en cohérence optique,

angiographie en fluorescéine et en vert d'indocyanine) seront analysées dans le but de mettre en évidence les meilleurs algorithmes de diagnostics pour chaque pathologie.

À la fin du chapitre, un point synthétique permettra de résumer l'ensemble de ces descriptions.

* * *

Introduction

D'une manière générale, l'œdème maculaire est un épaissement anormal de la macula associé à l'accumulation de fluides en excès, dans les espaces extracellulaires de la rétine neurosensorielle. Un œdème intracellulaire des cellules de Muller a aussi été observé en histopathologie.

Le terme « d'œdème maculaire cystoïde » (OMC) est employé lorsqu'il existe des signes caractéristiques en biomicroscopie, en angiographie à la fluorescéine (AF) et/ou en tomographie en cohérence optique (OCT) d'une accumulation de fluides à l'intérieur de multiples espaces cystoïdes dans la région maculaire. Bien que l'histopathologie classique de l'œdème maculaire cystoïde consiste en des espaces cystoïdes étendus dans les couches plexiformes externes de Henlé, de tels espaces remplis de liquide peuvent aussi s'observer dans les diverses couches de la rétine et ceci dépendra en partie de l'étiologie de cet œdème (Johnson, 2009) (1).

La *méthode clinique habituelle* pour faire le diagnostic de l'œdème maculaire est la mise en évidence de la présence ou de l'absence d'un épaissement maculaire par l'examen à la lampe à fente (en stéréoscopie) du fond d'œil. Les méthodes traditionnelles pour évaluer l'épaissement

maculaire, avec la biomicroscopie et la photographie du fond d'œil sont utiles pour mettre en évidence les signes associés à l'épaisseur rétinienne tels que des exsudats lipidiques, des hémorragies et des micro-anévrismes.

Cependant, ces méthodes d'évaluation traditionnelle sont peu sensibles aux discrètes modifications de l'épaisseur rétinienne et ne peuvent permettre de détecter les détails anatomiques spécifiques et en particulier au niveau de l'interface vitréomaculaire.

L'observation du fond d'œil est effectuée à l'aide de la lampe à fente et d'un verre de contact de Goldmann ou d'un verre non-contact de 60 dioptries. Il s'agit d'un processus psychomoteur relativement complexe, entièrement dépendant de l'adresse et de l'expérience de l'observateur, de la coopération du patient, de la qualité de la dilatation pupillaire, de l'existence d'opacités des milieux oculaires ainsi que de l'existence et de l'étendue de l'œdème rétinien.

Dans la rétinopathie diabétique, l'œdème maculaire est considéré comme étant « cliniquement significatif » si les diverses règles suivantes sont observées :

- présence d'un épaissement rétinien à 500 micromètres autour du centre de la fovea ;

- présence d'exsudats lipidiques dans les 500 micromètres autour du centre de la fovea avec un épaissement avoisinant ;
- et une zone d'épaississement de plus de 1 surface papillaire (1 surface papillaire = 1,767 mm²) dans une zone de 1 diamètre papillaire (1,5 mm) à partir du centre de la fovea (définition donnée par Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985) (2).

Les photographies du fond d'œil sont utilisées essentiellement pour la surveillance et le suivi de l'évolution.

Ce type de photographie du fond d'œil est habituellement utilisé dans les études cliniques mais beaucoup moins en pratique clinique. Des images en paires stéréoscopiques plutôt que des images isolées sont nécessaires pour mettre en évidence l'œdème maculaire et l'épaississement rétinien (fig. 1).

Des variations dans le degré de relief obtenu dans les images en paires stéréoscopiques ou le seuil d'épaississement adopté par l'observateur peuvent ultérieurement compliquer l'évaluation précise et reproductible et la détection des zones d'œdème. Le manque de sensibilité de l'examen clinique pour la détection d'un œdème de faible degré a été mis en évidence pour des yeux avec un épaissement fovéal entre 201 et 300 micromètres (200 étant défini comme la limite supérieure de la normale). Seuls 14 % de ces yeux présentaient un œdème maculaire reconnu par biomicroscopie avec verre de contact.

Le terme d'*œdème maculaire infraclinique* est utilisé dans de tels cas (Brown *et al.*, 2004) (3). Bien que le système proposé par Brown *et al.* soit utile pour l'identification de l'œdème maculaire,

il n'est pas certain qu'il soit possible d'identifier des cas d'œdème maculaire cliniquement significatifs mais non directement centro-fovéaux – c'est-à-dire lorsque l'épaississement rétinien ou les exsudats associés à un épaissement rétinien dans la zone des 500 ± 50 micromètres du centre de la zone avasculaire centrale ou encore d'une ou des zones d'épaississement rétinien de 1 surface papillaire ou plus, en tout endroit qui se trouve à 1 diamètre capillaire du centre de la macula (Sadda *et al.*, 2006) (4).

L'OCT est actuellement le critère standard d'identification de l'œdème maculaire cystoïde. L'OCT est une modalité d'imagerie non invasive, qui peut mettre en évidence la présence d'un œdème maculaire cystoïde, en montrant les espaces remplis de liquide à l'intérieur de la rétine. Le degré d'œdème maculaire cystoïde peut être suivi au cours de l'évolution par la quantification de la surface de l'œdème cystoïde ou sur une coupe en section antéro-postérieure à travers la macula.

Des études ont démontré que l'OCT était *comparable à l'angiographie à la fluorescéine* pour l'évaluation de l'œdème maculaire cystoïde, particulièrement avec les systèmes les plus récents d'OCT à haute résolution. L'OCT est utile pour quantifier l'épaisseur de la rétine et pour permettre des mesures quantitatives de l'œdème maculaire au cours de la surveillance clinique.

Cette méthode non invasive est particulièrement utile pour suivre la réponse au traitement. Les plus récents logiciels d'OCT ont permis d'améliorer la résolution de l'image et d'identifier des aspects spécifiques d'œdèmes maculaires cystoïdes (fig. 2).

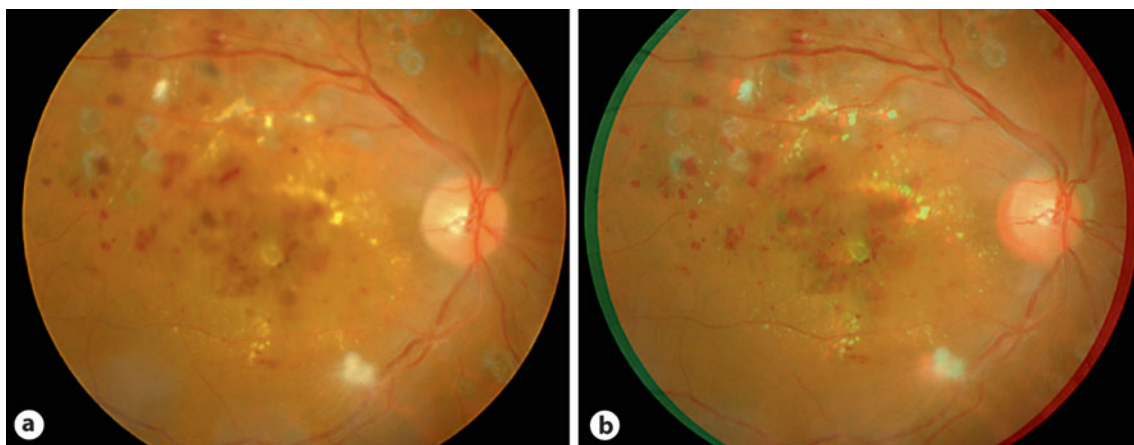


Fig. 1 – Photos couleur. Rétinopathie diabétique.

Œdème maculaire et augmentation d'épaisseur sont mieux visibles en paires stéréoscopiques (avec des lunettes 3D stéréo). a) image isolée b) image en stéréo anaglyphe.

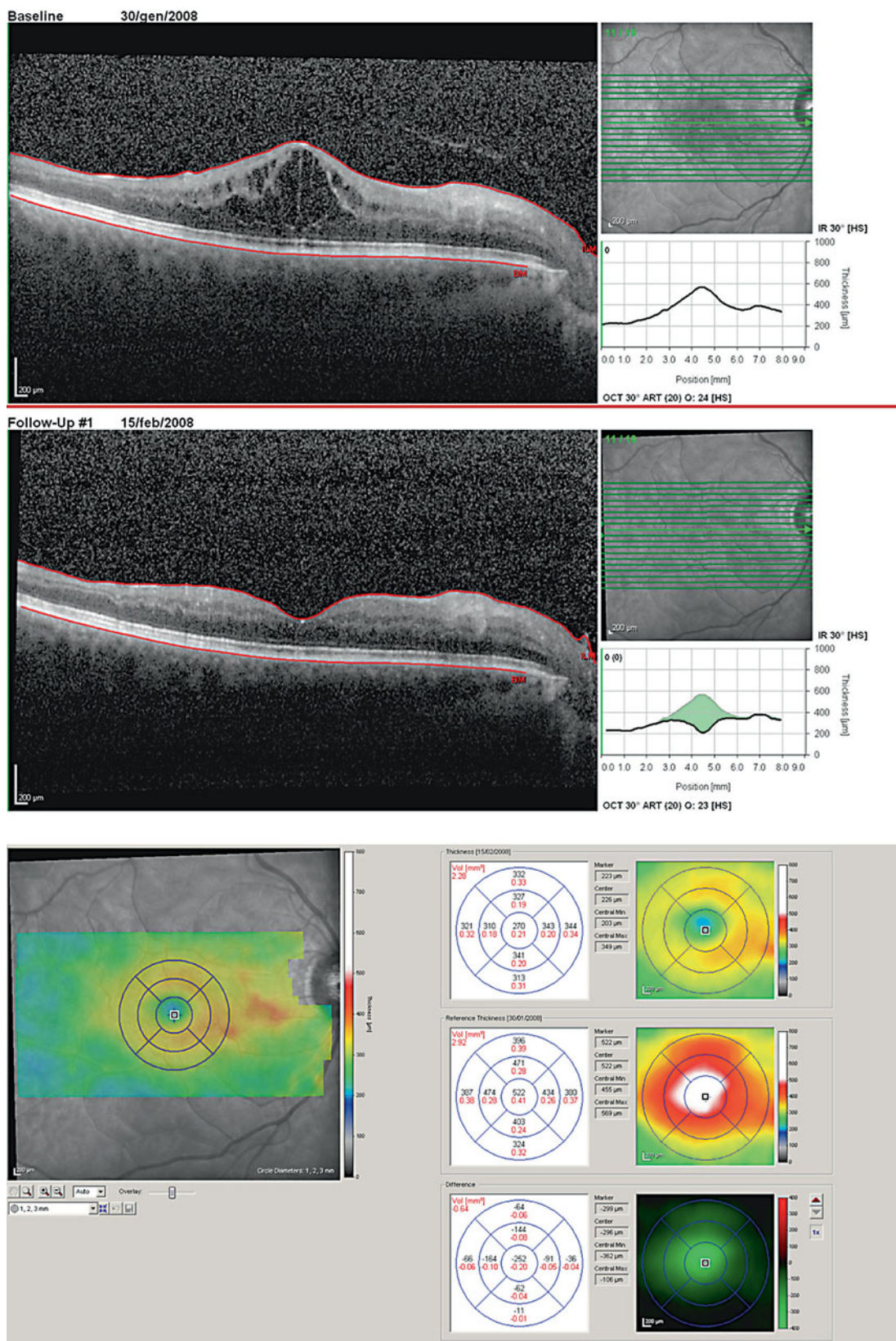


Fig. 2 – Images OCT. Occlusion de la veine centrale de la rétine, avant (a) et après (b) traitement. La cartographie d'épaisseur et des variations d'épaisseur (c) montrent la résolution de l'œdème.

Alors que l'OCT permet une évaluation objective de l'œdème maculaire et va pouvoir s'ajouter (ou remplacer) les méthodes subjectives conventionnelles, il semble que les techniques les plus classiques continuent à prédominer, particulièrement dans le monde moins industrialisé (Hee *et al.* 1998 ; Shahidi *et al.*, 1997) (5-6).

L'examen du fond d'œil en *autofluorescence* permet d'analyser la fluorescence émise par les fluorophores de la rétine. En particulier, il est possible d'exciter la lipofuscine, par des lumières d'excitation entre 470 et 550 nanomètres (Delori *et al.*, 1995) (7). Plusieurs instruments sont en mesure d'obtenir des images en autofluorescence en utilisant des longueurs d'ondes relativement différentes (tableau 1).

Pour visualiser l'œdème maculaire, cependant, le *pigment maculaire* joue un rôle essentiel. Dans une image normale en autofluorescence bleue, la plage sombre visible au centre de la fovea est due à l'absorption par le pigment maculaire de la lumière bleue (la même que celle utilisée pour exciter l'autofluorescence de la lipofuscine).

Dans le cas de l'œdème maculaire cystoïde, en utilisant l'autofluorescence en lumière bleue, il est possible de mettre en évidence le déplacement du pigment maculaire et, de ce fait, les différentes logettes (fig. 3). Cette imagerie peut aussi être utilisée pour évaluer les modifications au cours de l'évolution (fig. 4-5).

Actuellement l'*angiographie à la fluorescéine* est la technique la plus utilisée pour le diagnostic

de l'œdème maculaire même si elle ne permet qu'une mise en évidence qualitative des diffusions vasculaires liées à cette pathologie.

L'angiographie à la fluorescéine met en évidence de fines ponctuations fluorescentes qui correspondent à des diffusions au niveau des vaisseaux maculaires terminaux. Dans l'œdème maculaire, la fluorescence apparaît seulement sur les clichés tardifs, devenant visible après 10 ou 15 minutes. Cela apparaît autour de la fovea et s'étend à la fois vers le centre et vers la périphérie.

Si l'œdème maculaire augmente, avec formation de logettes maculaires, le colorant peut devenir visible à l'intérieur des logettes cystoïdes elles-mêmes. Les fluides s'accumulent dans la couche plexiforme externe de Henlé, sur une surface qui est rarement supérieure à 2 diamètres pupillaires.

Des *signes associés, en angiographie à la fluorescéine* peuvent aider à préciser l'étiologie de l'œdème maculaire cystoïde.

Si des microanévrismes avec des diffusions sont présents, ils complètent le tableau et le diagnostic de rétinopathie diabétique sera facilement évoqué.

La présence en angiographie à la fluorescéine de circulations de suppléance traversant le raphé horizontal peut aider à déterminer l'étiologie de l'œdème (de même que les hémorragies rétinienne si elles sont présentes) et le rapporter à une occlusion vasculaire.

Tableau 1 – Longueurs d'ondes et filtres barrières.

	Heidelberg HRA	Topcon	Zeiss 450	Nidek F10	Canon CX-I	Optos
Longueur d'onde d'excitation (nm)	488	550-605	510-580	490	> 500	532
Filtre barrière (nm)	500	670-720	695-755	510	> 600	> 600

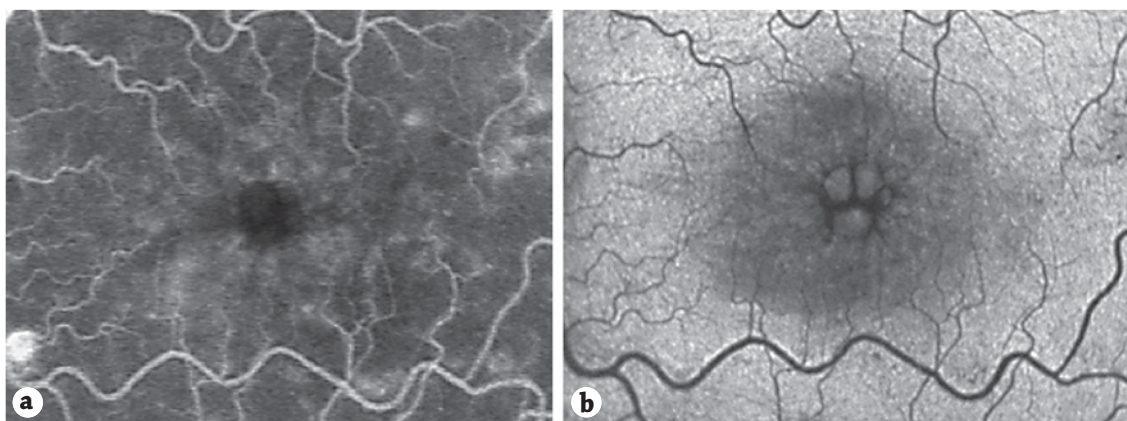


Fig. 3 – OMC secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine, visible en angiographie à la fluorescéine (a) et en autofluorescence à 488-nm (b).

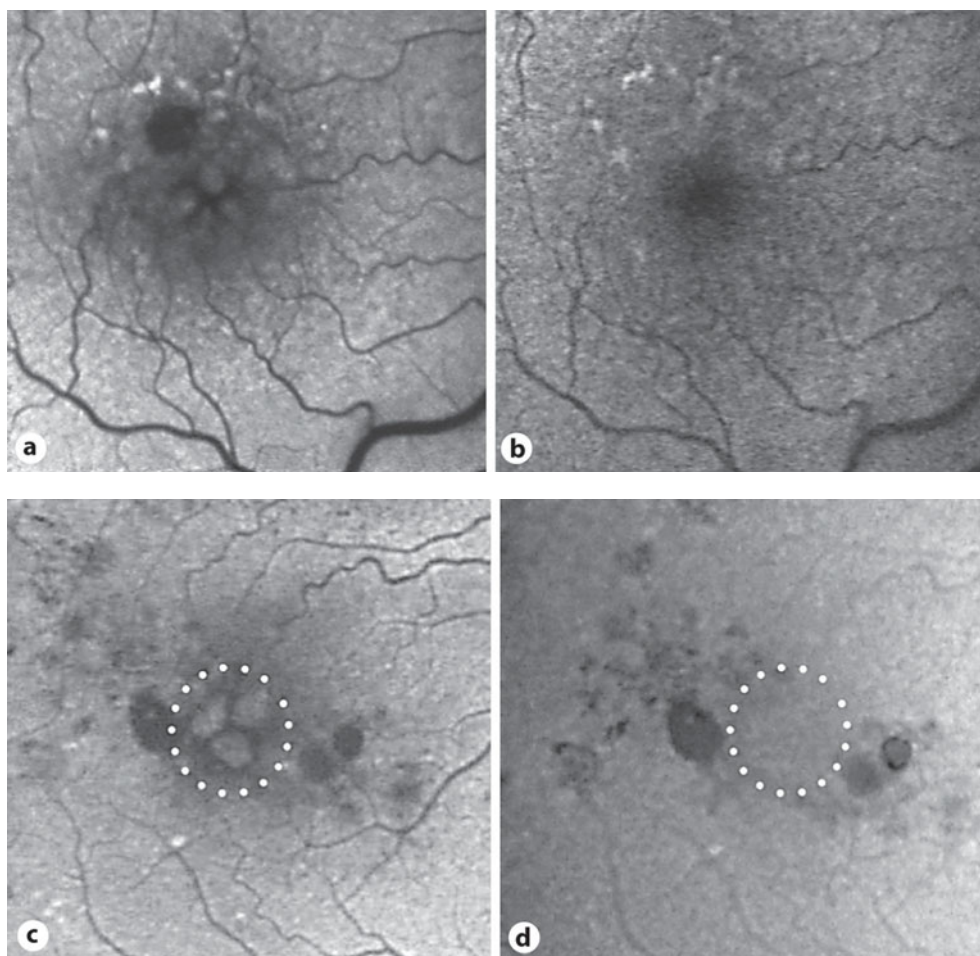


Fig. 4 – OMC secondaire à une maladie de Crohn. Avant **(a)** et après **(b)** traitement. La disparition de l'OMC a restauré l'aspect caractéristique central, sombre, de l'aire du pigment maculaire. **c, d.** Rétinopathie diabétique et OMC. Autofluorescence à 488-nm **(c)** et à 550-605-nm **(d)** montrant l'importance de la visualisation du pigment maculaire et de son déplacement pour la visualisation de l'OMC (cercle pointillé). L'impossibilité de visualiser le pigment maculaire en autofluorescence verte ou jaune explique la non-visibilité de l'OMC.

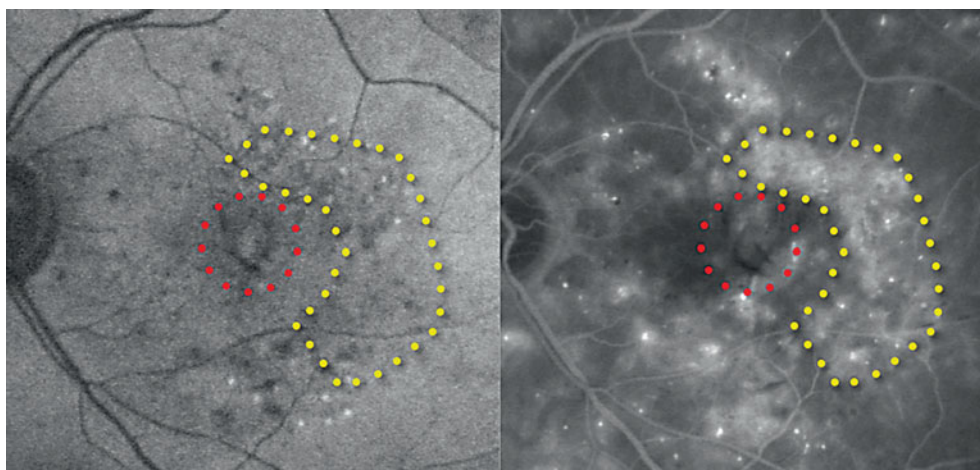


Fig. 5 – Patient diabétique avec OM diffus et OMC. Les points jaunes délimitent une zone d'œdème diffus, mal visible en AF à 488-nm **(a)**. L'OMC est visible sur les deux images (cercle rouge). **(a et b)** Au contraire, l'œdème diffus est visible comme une diminution de l'autofluorescence (AF) puisque les fluides sont au-dessous ou dans la rétine et masquent la fluorescence venant de l'EP.

L'angiographie en vert d'indocyanine (ICGA) n'est pas considérée comme un moyen de détection efficace de l'œdème maculaire.

Cependant, dans de nombreux cas, l'angiographie en ICG peut être utile pour aider ou pour confirmer le diagnostic positif ou le diagnostic différentiel.

Étiologie des œdèmes maculaires

Syndrome d'Irvine-Gass

La première description de l'œdème maculaire survenant après une chirurgie oculaire a été attribuée à Irvine en 1953 (8) alors que son aspect angiographique a été décrit par Gass en 1967 (9), treize ans plus tard.

Lorsqu'un œdème maculaire cystoïde apparaît après chirurgie de cataracte et que son étiologie est directement liée à la chirurgie, cet œdème est souvent appelé *syndrome d'Irvine-Gass*. Malgré les progrès des techniques chirurgicales, cette complication reste une des plus fréquentes de la chirurgie de cataracte.

Par comparaison avec la réponse habituelle post-chirurgicale, les patients qui présentent un œdème maculaire cystoïde après chirurgie de cataracte se plaignent habituellement de brouillards visuels, d'une diminution de la vision des couleurs et de la sensibilité aux contrastes.

La première série d'images (fig. 6 à 13) présente un cas de syndrome d'Irvine-Gass.

L'examen du fond d'œil met en évidence un reflet lumineux fovéal émoussé ou irrégulier avec des formations cystiques légèrement saillantes (fig. 6).

En *autofluorescence* (fig. 7), les logettes cystoïdes apparaissent comme des structures hyper-autofluorescentes, dues à la non-visibilité des pigments maculaires qui atténuent normalement le signal d'autofluorescence dans la région maculaire (Johnson, 2009) (1). L'aspect du fond d'œil, isolément, ne permet pas cependant habituellement de porter un diagnostic précis et des examens complémentaires sont souvent nécessaires.

Les images en *lumière infrarouge* (fig. 8) montrent seulement un aspect maculaire non homogène alors que les images en *lumière verte* (fig. 9) mettent habituellement en évidence des formations arrondies irrégulières assez brillantes dans la région maculaire.

L'angiographie à la *fluorescéine* (fig. 10) constitue bien sûr, le test essentiel, le *gold standard* et doit toujours être obtenue dans toutes ces affections.

Au cours des phases précoces et moyennes de la séquence angiographique, des *diffusions* à partir des capillaires rétiniens parafovéaux peuvent être mises en évidence.

Au cours des phases tardives de la séquence angiographique, un remplissage progressif des *espaces cystoïdes* entraîne un aspect pétaloïde classique de l'accumulation de fluides dans le tissu rétinien de la macula. Quelques diffusions au niveau de la papille optique apparaissent habituellement aussi, au stade tardif de la séquence angiographique (fig. 11).

L'angiographie en vert d'indocyanine (ICGA) (fig. 12) ne met pas en évidence d'altérations, en

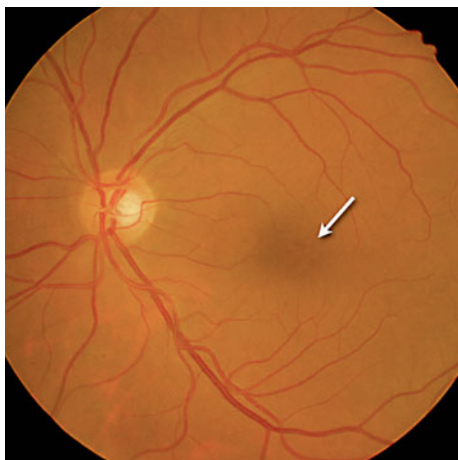


Fig. 6 – Syndrome d'Irvine-Gass. Photo couleur du FO. (Flèche : OMC.)

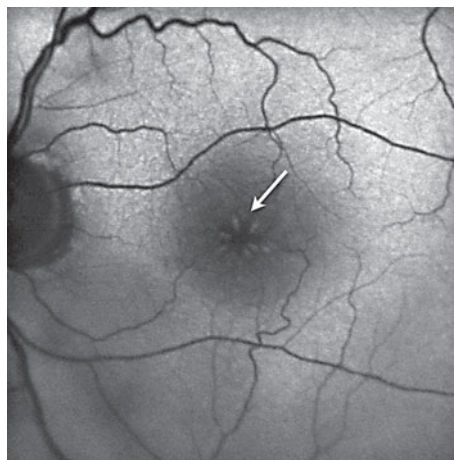


Fig. 7 – Syndrome d'Irvine-Gass. Autofluorescence. (Flèche : OMC.)



Fig. 8 – Syndrome d'Irvine-Gass.
Infra-rouge.

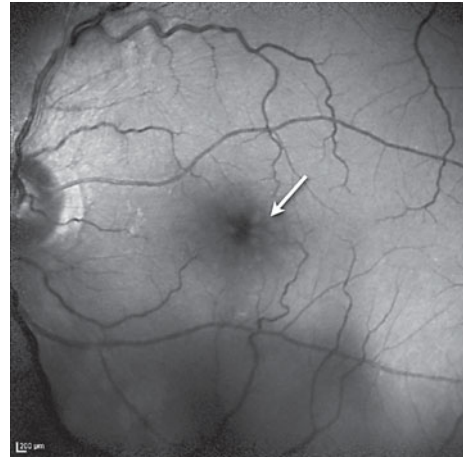


Fig. 9 – Syndrome d'Irvine-Gass.
Photo en lumière verte. (Flèche : OMC.)

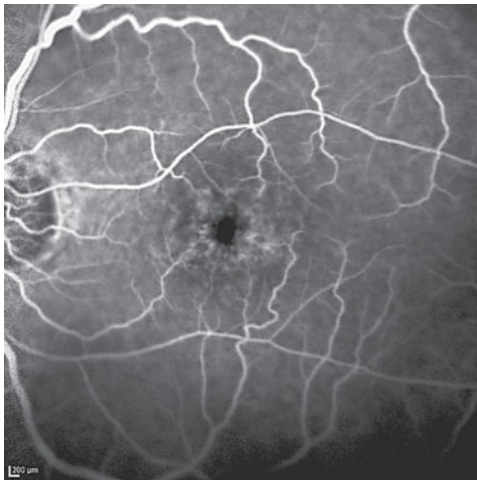


Fig. 10 – Syndrome d'Irvine-Gass.
AF (phase précoce).

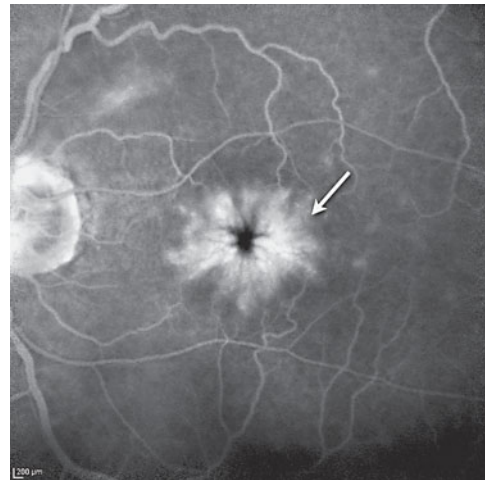


Fig. 11 – Syndrome d'Irvine-Gass.
AF (phase tardive). (Flèche : OMC.)



Fig. 12 – Syndrome d'Irvine-Gass.
Angiographie en SLD-ICG.

dehors d'une accumulation du colorant dans les phases très tardives (Ray et D'Amico, 2002)(10). Dans quelques cas, le degré de diffusions en angiographie à la fluorescéine n'est pas parfaitement corrélé avec les modifications d'acuité visuelle. Il est donc important de faire une distinction entre les données de l'angiographie et celles de l'œdème maculaire cystoïde « cliniquement significatif ».

L'OCT de type *Time Domain* et, plus récemment, l'OCT de type *Spectral Domain* (fig. 13) ont permis de mieux définir le tableau de l'œdème maculaire cystoïde et surtout facilité une surveillance plus précise de l'évolution.

La présence de l'épaississement rétinien et les logettes cystoïdes peuvent être détectées dans

la région fovéale, habituellement dans les couches rétiniennes externes et tout autour de la fovea, même dans les couches internes. Parfois, un décollement de la rétine sensorielle survient et il sera très facilement mis en évidence par l'OCT.

Le syndrome d'Irvine-Gass peut assez souvent régresser spontanément. Cependant, dans quelques cas, un œdème maculaire cystoïde post-chirurgical peut persister pendant plus de six mois, sous une forme chronique. Les espaces cystoïdes peuvent alors devenir confluents et entraîner la formation d'un macrokyste fovéal, caractérisé par des altérations des photorécepteurs. Il peut même évoluer vers la formation d'un trou maculaire lamellaire.

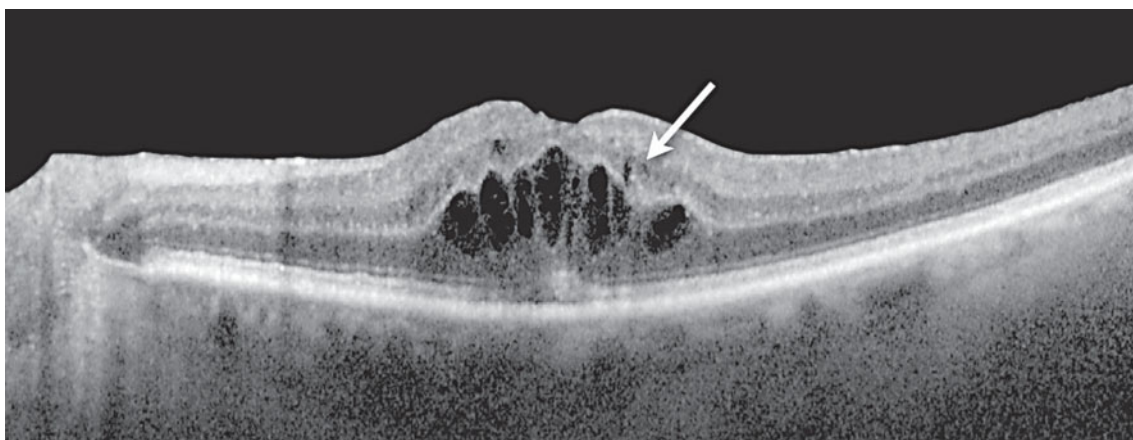


Fig. 13 – Syndrome d'Irvine-Gass. OCT-Spectral Domain. (Flèche : OMC).

Œdème maculaire diabétique

L'œdème maculaire diabétique survient en cas d'altération de la barrière hémato-rétinienne interne, ce qui entraîne des diffusions de plasma vers la rétine de voisinage. Cet œdème est la cause principale de cécité légale dans la population en âge de travailler dans la plupart des pays industrialisés.

Au cours de la rétinopathie diabétique, lors de l'examen du fond d'œil (fig. 14), l'œdème diabétique peut se présenter comme un épaississement maculaire, soit localisé soit diffus, en fonction de la sévérité de la rétinopathie. La localisation de cet œdème maculaire est souvent guidée par la présence d'éléments caractéristiques tels que des micro-anévrysmes ou des exsudats lipidiques.

En dehors des clichés en autofluorescence, les rétinographies ne sont pas directement utiles

pour le diagnostic de l'œdème maculaire diabétique : les clichés en *infrarouge* (fig. 15) et les clichés en *lumière verte* (fig. 16) montrent seulement les micro-anévrysmes, les exsudats lipidiques ou les hémorragies ; cependant, un œdème maculaire cystoïde peut parfois être détecté sur les clichés en infrarouge comme des zones hyper-arrondies, hyper-réfléchissantes.

En *autofluorescence* (fig. 17), les formations cystoïdes sont hyper-autofluorescentes du fait de la non-visibilité des pigments maculaires dont la présence atténue normalement le signal autofluorescent.

L'*angiographie à la fluorescéine* (fig. 18-19) permet de distinguer les zones d'œdème maculaire diffus et les zones d'œdème focal :

- l'œdème focal consiste en une zone localisée bien définie de diffusions à partir de micro-anévrysmes ou de capillaires dilatés ;



Fig. 14 – Œdème maculaire diabétique. Photo en couleur.

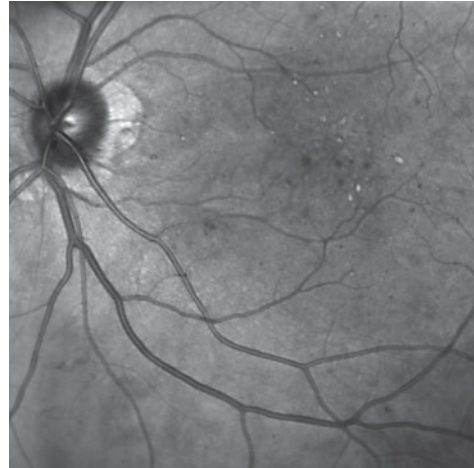


Fig. 15 – Œdème maculaire diabétique. Cliché en Infrarouge.



Fig. 16 – Œdème maculaire diabétique (*tête de flèche*). Cliché en anérythre.

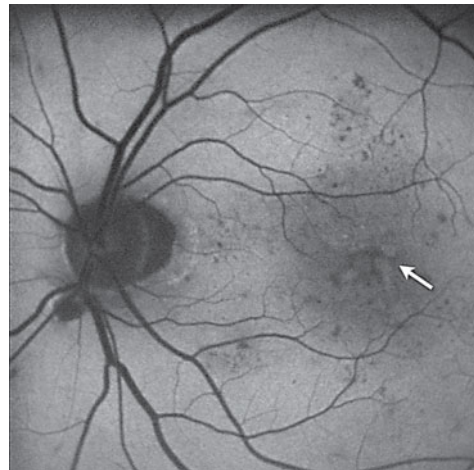


Fig. 17 – Œdème maculaire diabétique. Autofluorescence. (Flèche : OMC.)

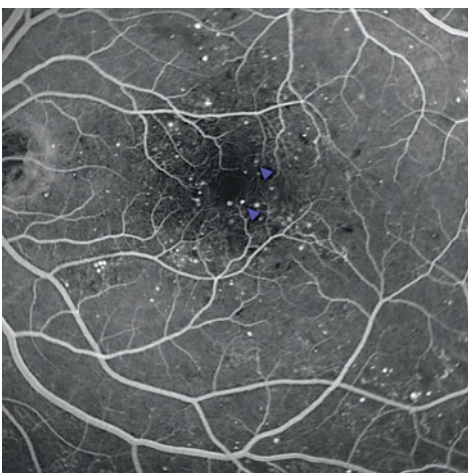


Fig. 18 – Œdème maculaire diabétique. AF (phase précoce). (*Tête de flèche bleue* : micro-anévrysmes.)

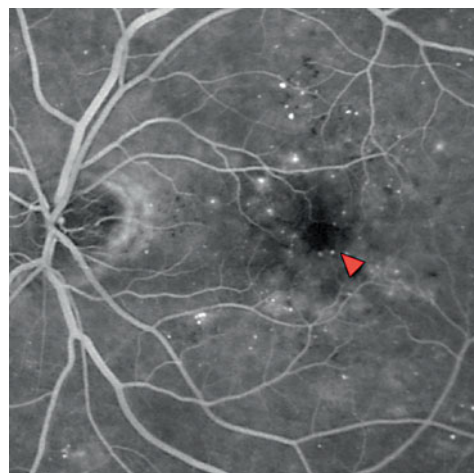


Fig. 19 – Œdème maculaire diabétique. AF (phase tardive). (Flèche : exsudats.)

– l'œdème diffus se présente comme une zone étendue de diffusions, provenant de l'ensemble des structures vasculaires altérées. L'œdème maculaire cystoïde diffus peut être mis en évidence par la présence de ces diffusions maculaires étendues du colorant, accompagnées par son accumulation dans des espaces cystoïdes (Bhagat *et al.*, 2009) (11).

L'angiographie en vert d'indocyanine est rarement envisagée dans un but de diagnostic et de détection de l'œdème maculaire diabétique mais peut cependant révéler la présence et la localisation des micro-anévrysmes.

Dans quelques cas, l'œdème maculaire devient visible en angiographie en vert d'indocyanine comme une hyperfluorescence diffuse, liée à une choroïdopathie diabétique ou liée à une altération et une rupture de la barrière hémato-oculaire (Weinberger *et al.*, 1998) (12).

L'OCT représente un moyen important, utile à la fois pour le diagnostic et pour le suivi de l'évolution. Selon Kim *et al.* (2006) (13), l'œdème maculaire peut se présenter sous 5 tableaux morphologiques distincts au cours de l'examen en OCT :

- tableau n° 1 : épaissement rétinien diffus qui se traduit par une augmentation de l'épaisseur rétinienne avec des zones de réflectivité intrarétinienne réduites, en particulier dans les couches rétiniennes externes (fig. 20) ;
- tableau n° 2 : œdème maculaire cystoïde, qui apparaît comme des cavités intrarétiniennes faiblement réfléchives et séparées par des septa fortement réfléchifs (fig. 21) ;
- tableau n° 3 : tractions hyaloïdiennes postérieures qui se présentent comme des bandes fortement réfléchives à la surface de la rétine (fig. 22) ;
- tableau n° 4 : décollement séreux rétinien sans traction postérieure hyaloïdienne qui se présente comme une accumulation de fluide sous-rétinien sombre au-dessous d'une bande réfléchive et d'un soulèvement de la rétine (fig. 23) ;
- tableau n° 5 : traction hyaloïdienne et décollement rétinien par traction qui se présentent comme un décollement de forme pointue avec un signal fortement réfléchif au niveau des couches internes de la rétine et avec une zone de bas signal au-dessous du bord de la rétine décollée et fortement réfléchive (fig. 24).

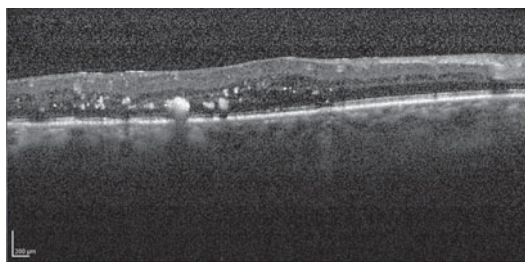


Fig. 20 – Œdème maculaire diabétique. Tableau n° 1.

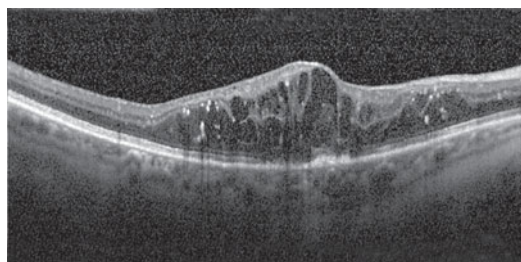


Fig. 21 – Œdème maculaire diabétique. Tableau n° 2.

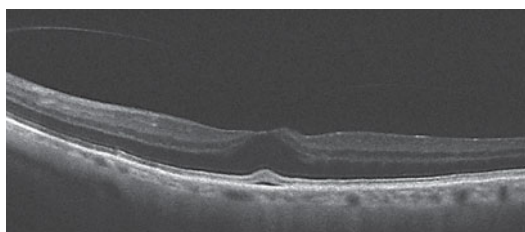


Fig. 22 – Œdème maculaire diabétique. Tableau n° 3.

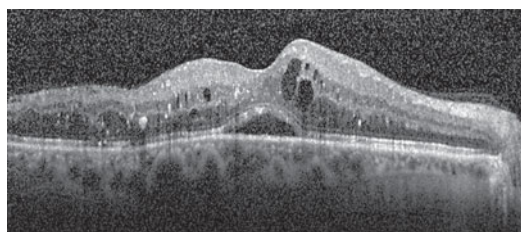


Fig. 23 – Œdème maculaire diabétique. Tableau n° 4.

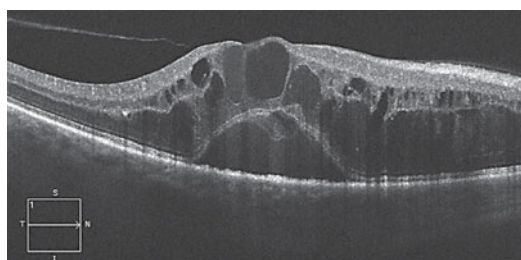


Fig. 24 – Œdème maculaire diabétique. Tableau n° 5.

Occlusions veineuses rétinienne

L'œdème maculaire peut aussi caractériser les occlusions veineuses rétinienne. Le signe le plus important de l'œdème maculaire cystoïde, au cours de cette affection, est que son extension est liée à l'existence de zones de non-perfusion du lit capillaire.

Au cours de l'examen du fond d'œil, l'atteinte de l'ensemble du pôle postérieur va s'observer dans les cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine (CRVO) (fig. 25-26), alors que les occlusions de branches veineuses rétinienne (OBV) atteignent seulement une partie limitée du pôle postérieur (fig. 27). Sur les images tardives de la séquence d'angiographie à la fluorescéine, l'accumulation de

colorant dans les cavités cystoïdes devient nettement visible.

Au cours des OVCR, dans les phases moyennes et tardives, il existe aussi des diffusions vasculaires et au niveau de la papille optique (Tranos *et al.*, 2004) (14).

L'OCT met en évidence dans les OVB ; l'épaississement, associé ou non à un OMC et s'étendant sur un ou plusieurs cadrans, en fonction du site de l'occlusion et de la sévérité de l'OVB (fig. 28). L'œdème est diffus à l'ensemble du pôle postérieur dans les OVCR (fig. 26).

L'œdème maculaire cystoïde comporte des cavités cystoïdes de dimensions différentes affectant toutes les couches rétinienne.

Il peut parfois être compliqué par un soulèvement de la rétine neurosensorielle.

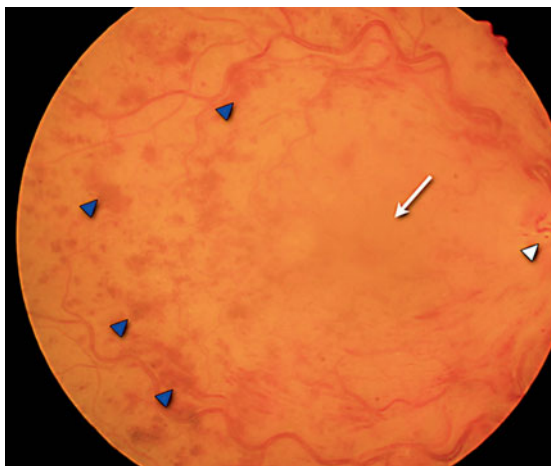


Fig. 25 – OVCR : FO. (Flèche blanche : OMC ; flèches bleues : hémorragies ; tête de flèche blanche : vaisseau artériel.)



Fig. 27 – OBV : FO. (Flèche blanche : vaisseau artériel.)

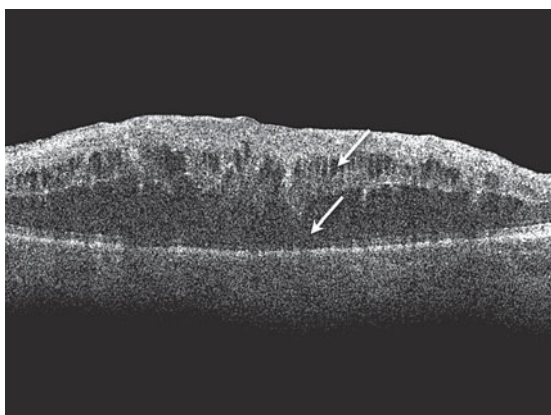


Fig. 26 – OCT : OVCR. (Flèches : OMC.)

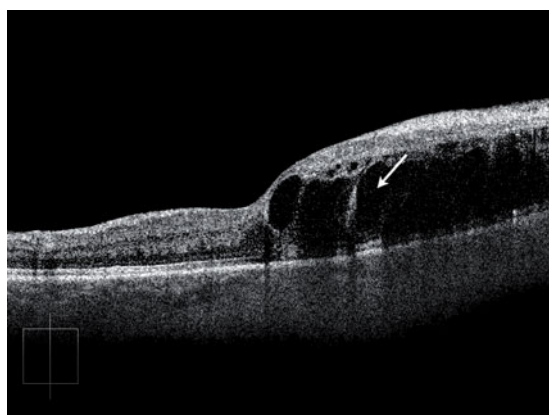


Fig. 28 – OBV : OCT. (Flèche blanche : OMC.)

Uvéites

L'œdème maculaire cystoïde est une manifestation commune mais non spécifique, associée aux uvéites. Elle est la cause de baisse de vision la plus fréquente chez les patients porteurs d'uvéites. L'œdème maculaire cystoïde se développe habituellement au cours des pars planitis, de la rétinohoréïdite de Birdshot, des iridocyclites aiguës idiopathiques et des vasculites rétiniennees. L'œdème maculaire cystoïde se développe aussi au cours d'uvéites antérieures, de l'uvéite liée au HLA-B27 et de toutes les uvéites chroniques.

Puisque l'œdème maculaire cystoïde n'est pas spécifique à une catégorie particulière d'uvéites. Un examen d'ensemble des patients, y compris par angiographie à la fluorescéine et angiographie en ICG, analyse des index de l'inflammation et bilan immuno-histochimique doivent être entrepris (Johnson, 2009) (1).

Les angiographies à la fluorescéine (fig. 29) et en ICG (fig. 30) sont particulièrement utiles pour

caractériser le processus de vasculite en processus occlusif ou non occlusif.

L'examen en OCT (fig. 31) va permettre de reconnaître l'épaississement rétinien ainsi que la présence éventuelle de membranes épitréiniennes inflammatoires, d'altérations de l'interface vitréo-rétinienne et la présence éventuelle d'un œdème maculaire uvéitique.

L'œdème maculaire cystoïde des uvéites peut s'observer selon trois tableaux cliniques dépendant de sa localisation et de son extension (Roesel *et al.*, 2009) (15) : (1) logettes cystoïdes s'étendant dans les couches internes ; (2) logettes cystoïdes s'étendant dans la couche plexiforme externe, et (3) logettes cystoïdes s'étendant dans l'ensemble des couches rétiniennees épaissies, associées à une interruption ou à une disparition localisée de l'interface entre les segments internes et les segments externes des photorécepteurs. Dans les cas d'œdème maculaire cystoïde chronique, l'accumulation liquidienne peut être associée à un amincissement de la rétine et à une fibrose additionnelle.

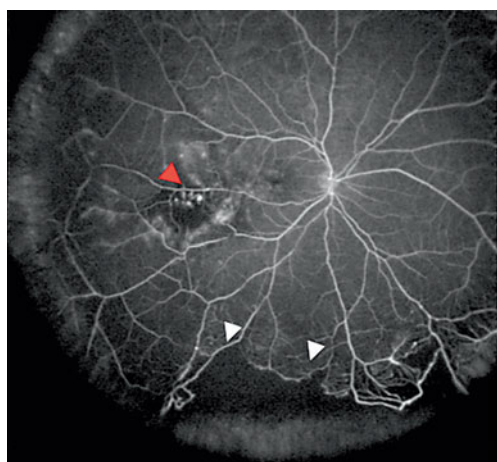


Fig. 29 – Uvéite. AF (Examen en grand champ). Flèche rouge : anomalies microvasculaires. Flèche blanche : ischémie.

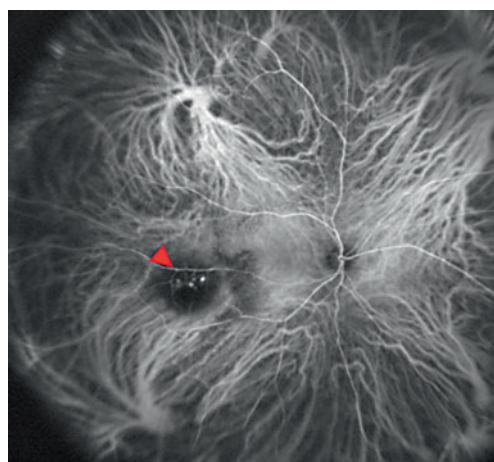


Fig. 30 – Uvéite. ICGA. (Examen en grand champ). Flèche rouge : anomalies microvasculaires.

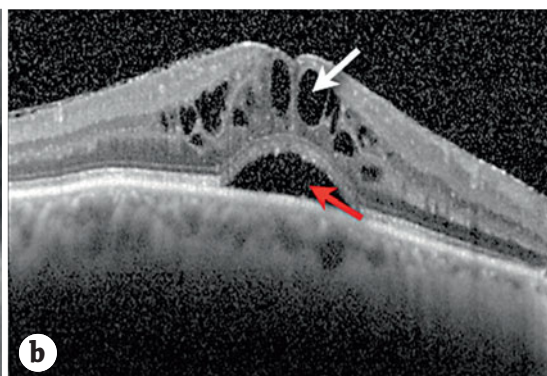


Fig. 31 – Uvéite. (a) Site de la section OCT. (b) OCT. (Flèche blanche : OMC – Flèche rouge : DSR.)

Tractions vitréorétiniennes

Les tractions vitréorétiniennes peuvent s'accompagner d'un type particulier d'œdème maculaire cystoïde. À l'examen biomicroscopique, l'œdème maculaire cystoïde reste difficile à déceler puisque l'aspect du pôle postérieur est habituellement masqué par une membrane épirétinienne. Les rétino-graphies et les angiographies à la fluorescéine ne permettent pas toujours d'apporter des indications supplémentaires sur la présence de l'œdème maculaire cystoïde mais ces deux examens sont utiles pour mettre en évidence les lignes de traction de la membrane épirétinienne ainsi que l'accumulation de colorant dans les espaces cystoïdes.

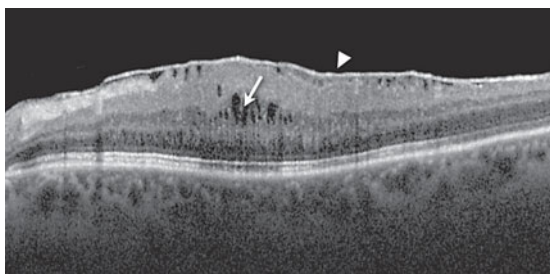


Fig. 32 – Tractions vitréorétiniennes. OCT. (Flèche : OMC – Tête de flèche : membrane épirétinienne.)

L'OCT semble être actuellement le système d'imagerie le plus efficace pour le diagnostic et surtout le suivi de l'évolution de ces affections. Les examens en OCT mettent en évidence le décollement du vitré péri-fovéal, l'épaississement de la hyaloïde postérieure, hyper-réfléctive et les membranes épirétiniennes.

L'œdème maculaire cystoïde peut se présenter sous forme de logettes cystoïdes multiples (fig. 32) ou avoir l'aspect en toit de pagode caractéristique, en particulier lorsque l'œdème est lié à un décollement du vitré incomplet et partiel (fig. 33). Dans quelques cas, un décollement de la rétine neurosensorielle est présent. La traction maculaire peut évoluer et disparaître avec la formation d'un trou maculaire lamellaire (Tranos *et al.*, 2004) (14).

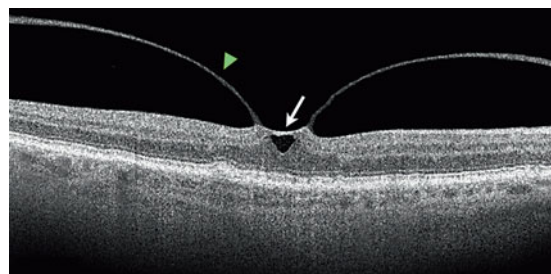


Fig. 33 – Tractions vitréorétiniennes. OCT. (Flèche : OMC. Tête de flèche : hyaloïde.)

Télangiectasies maculaires idiopathiques

Les télangiectasies maculaires idiopathiques constituent une affection caractérisée par la présence d'ectasies et de dilatations des capillaires rétinien, pouvant entraîner un œdème maculaire chronique.

Une *classification récente* de cette affection comporte deux types différents de télangiectasies maculaires idiopathiques (Charbel Issa *et al.*, 2008) (16).

- Le type 1 comporte des télangiectasies anévrismales, *visibles* à l'examen du fond d'œil et atteint le plus souvent des hommes d'âge moyen ; cette variante est habituellement unilatérale.
- Le type 2 comporte des télangiectasies péri-fovéales qui sont *non visibles* à l'examen du fond d'œil ; cette forme clinique est bilatérale, habituellement sans préférence de sexe et atteint des personnes de 50 à 60 ans.

Des informations importantes peuvent être obtenues par l'imagerie rétinienne. Sur les rétino-graphies et sur l'imagerie en infrarouge (fig. 34), les

logettes cystoïdes maculaires apparaissent comme des zones arrondies hyporéfléchissantes.

Dans l'*imagerie confocale en réflectance bleue* (Heidelberg HRA2, 488 nm) (fig. 35), une zone d'hyper-réfléctivité localisée ou ovale est habituellement visible. Elle est souvent plus étendue que la zone d'hyperfluorescence visible sur les images en angiographie à la fluorescéine, suggérant ainsi que les bords de la lésion vont au-delà de la zone de diffusion angiographique.

Des dépôts parafovéaux apparaissent comme des petites tâches d'hyper-réfléctivité accrue. Une zone circulaire d'hyper-réfléctivité autour de la macula (due à l'absence de pigment maculaire) peut être aussi observée. La correspondance entre les zones de réflectivité en confocal, en lumière bleue et les zones d'augmentation de l'autofluorescence dans les zones péri-fovéales peut être aussi observée. Des zones de réflectance confocales accrues, en lumière bleue, montrent les zones de rétine externe normales en OCT.

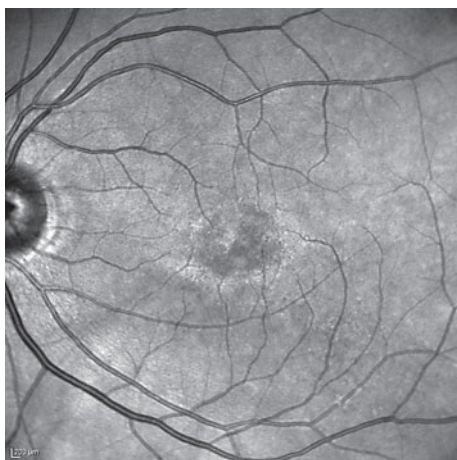


Fig. 34 – Télangiectasies maculaires idiopathiques. (Infrarouge).

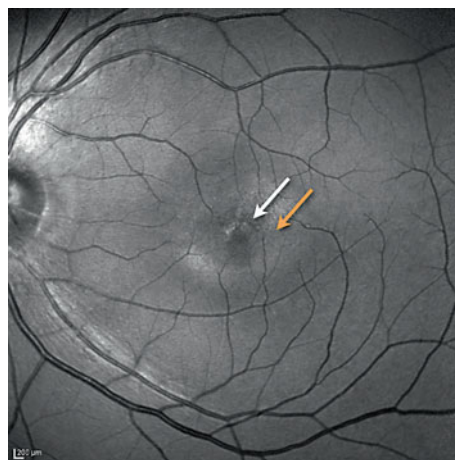


Fig. 35 – Télangiectasies maculaires idiopathiques. Lumière verte. (Flèche blanche : OMC. Flèche orange : zones de perte du pigment maculaire.)

En *autofluorescence* (fig. 36), les logettes cystoïdes maculaires apparaissent comme des zones arrondies hyper-autofluorescentes et les zones d'autofluorescence centrale, accrue au niveau de l'œdème de longue durée, peuvent suggérer la perte de pigments fovéaux maculaires et de photorécepteurs. Il existe une bonne correspondance entre les zones de réflectance accrue en confocal bleu et les zones d'autofluorescence de la région périfovéale.

En *angiographie à la fluorescéine* (fig. 37-38), les télangiectasies capillaires parafovéales peuvent être décelées, au stade très précoce de la séquence angiographique (fig. 37).

Dans les phases moyennes et tardives (fig. 38) d'examen, les images angiographiques montrent des zones d'hyperfluorescence correspondant à celles des altérations du pigment maculaire en autofluorescence et à celles visibles dans les zones de réflectance accrue sur les clichés en lumière verte. Les zones d'hyperfluorescence tardive mettent en évidence les anomalies de la rétine externe visibles sur les examens en OCT et ne correspondent pas à des accumulations de fluide intra- ou sous-rétinien.

En *ICG* (fig. 39), il n'existe habituellement pas d'altération choroïdienne (Bottoni *et al.*, 2010) (17).

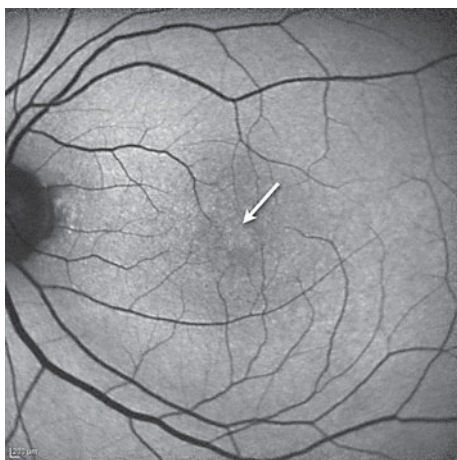


Fig. 36 – Télangiectasies maculaires idiopathiques. Autofluorescence : (flèche blanche : OMC).

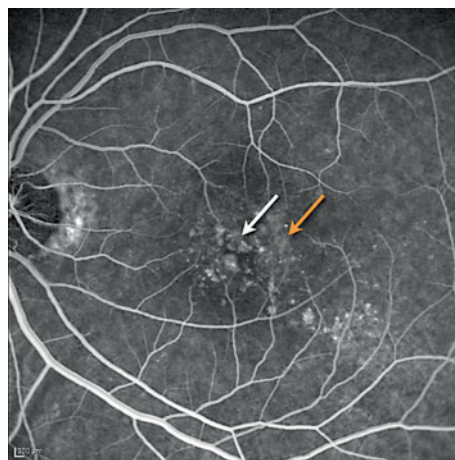


Fig. 37 – Télangiectasies maculaires idiopathiques. FA : phase précoce. (Flèche blanche : OMC. Flèche orange : perte du pigment maculaire).



Fig. 38 – Télangiectasies maculaires idiopathiques. FA : phase tardive. (Flèche blanche : OMC. Flèche orange : perte du pigment maculaire.)

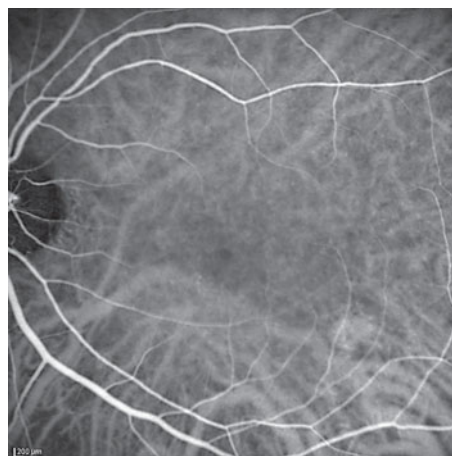


Fig. 39 – Télangiectasies maculaires idiopathiques. ICG.

En OCT (fig. 40), les logettes fovéales intrarétiniennes sont visibles, localisées dans les couches externes de la rétine, associées à des anomalies des couches plexiformes externes et à un aspect irrégulier suggérant une souffrance des cellules de Muller.

Un des aspects caractéristiques des télangiectasies maculaires idiopathiques est que des kystes intrarétiniens peuvent être observés dans les couches internes en OCT. Elles ne semblent pas devenir fluorescentes au stade tardif de l'angiographie à la fluorescéine, alors que les anomalies des couches externes correspondent à des zones d'hyperfluorescence tardive.

Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Un œdème maculaire est fréquemment observé au cours de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative (DMLA). Cet œdème est lié à l'exsudation qui caractérise cette affection.

Dans les phases précoces de la maladie, des logettes cystoïdes sont visibles, de petite taille. Elles sont difficiles à observer avec le biomicroscope alors que les autres signes de la maladie tels que les drusen, les hémorragies maculaires, l'accumulation de liquide sous-rétinien et le soulèvement de l'épithélium pigmentaire sont facilement décelés.

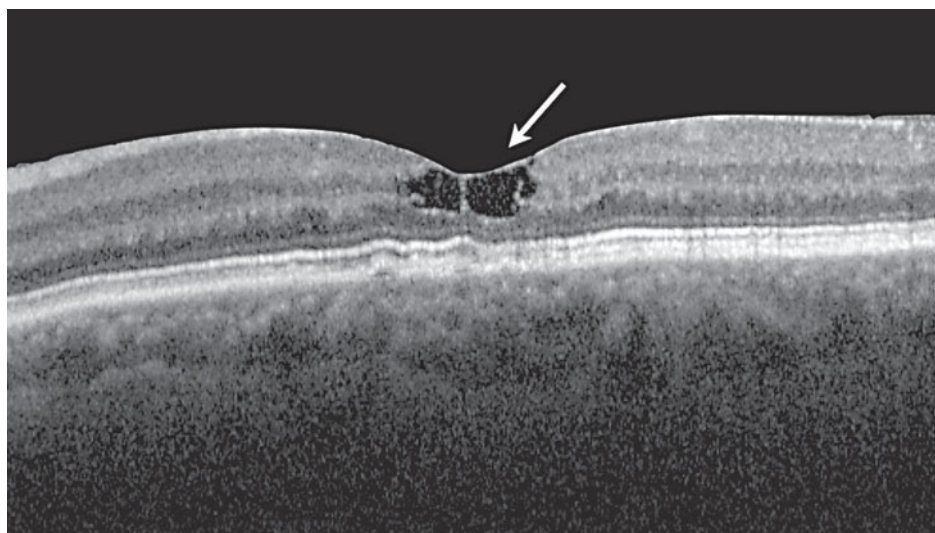


Fig. 40 – Télangiectasies maculaires idiopathiques. SD-OCT. (Flèche : logettes.)

L'angiographie à la fluorescéine (Macula Photocoagulation Study Group PS, 1991) (18) est toujours considérée comme le test « *gold standard* » pour le diagnostic de la DMLA exsudative et elle permet habituellement la détection des œdèmes maculaires cystoïdes, observés au cours des phases moyennes et tardives de la DMLA et lié à l'accumulation du colorant à l'intérieur de la cavité des logettes cystoïdes.

Cependant les lésions néovasculaires actives sont caractérisées par une augmentation des diffusions de colorant durant la séquence angiographique, ce qui entraîne un effet de masquage dans la région sous-rétinienne.

Au contraire, les lésions anciennes et peu actives sont caractérisées par la confluence des logettes cystoïdes et par une diminution des diffusions ; de ce fait, l'œdème maculaire cystoïde devient alors plus facile à observer à l'examen du fond d'œil et au cours de l'angiographie à la fluorescéine (fig. 41).

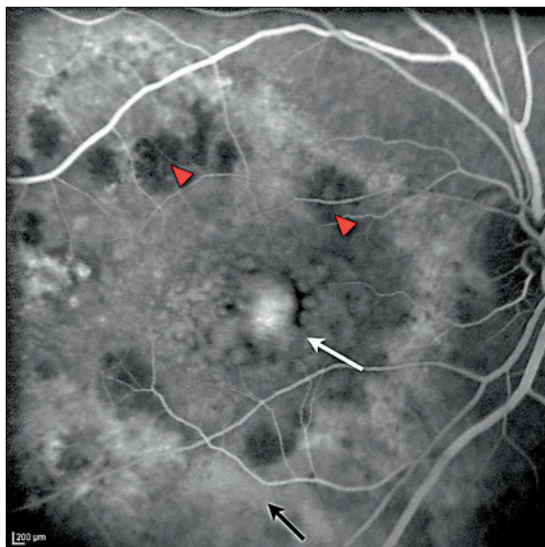


Fig. 41 – DMLA. FA : NVC, stade évolué.
(Flèche blanche : OMC. Flèches rouges : exsudats lipidiques. Flèche noire : DEP).

L'angiographie en vert d'indocyanine est un examen particulièrement utile pour étudier les lésions de la DMLA tels que les néovaisseaux occultes, les formations polypoidales, les anastomoses choroïdiniennes et l'ensemble des néovaisseaux choroïdiniens. Cependant, l'angiographie en ICG n'est pas aussi indispensable pour identifier l'œdème maculaire cystoïde, sauf aux stades les plus tardifs.

Actuellement, la technique la plus utile pour étudier l'OMC au cours de la DMLA exsudative est le

SD-OCT. Du fait du développement des techniques d'OCT en Spectral Domain, l'OCT permet l'acquisition d'images de haute définition qui permettent à l'opérateur d'identifier des formations cystoïdes même très petites et aux stades les plus précoces de l'affection ainsi que de décrire leur distribution au sein des diverses couches rétinienne (Coscas, 2009) (19).

En fonction du type des lésions et au stade précoce de l'affection, l'œdème maculaire cystoïde se présente sous différents tableaux : les lésions classiques montrent la présence de fluides intrarétiniens, dans de petits espaces cystoïdes, initialement disposés dans les couches internes de la rétine (nucléaire et plexiforme) (fig. 42).

Les néovaisseaux choroïdiens occultes sont rarement associés à un œdème maculaire accentué. Dans ces cas, l'œdème maculaire cystoïde, lorsqu'il est présent, est typiquement représenté par des espaces cystoïdes intrarétiniens de petite taille, localisés dans les couches rétinienne externes (nucléaires et plus rarement plexiformes) (fig. 43).

Les proliférations angiomateuses rétinienne représentent le type de néovaisseaux choroïdiens caractérisés par la plus grande accumulation d'œdème maculaire cystoïde et évoluent à la fois dans les couches rétinienne internes et externes (fig. 44).

La même localisation des formations cystoïdes peut être observée au cours des lésions polypoidales (fig. 45).

Dans les cas de lésions néovasculaires évoluées, l'œdème maculaire cystoïde est caractérisé par des espaces cystoïdes arrondis, de grand volume, entourés par des limites relativement hyper-réfléctives.

Parfois même, une seule logette cystoïde occupe l'ensemble de la rétine neurosensorielle (fig. 41 et 46).

Des structures plus petites, arrondies ou ovales, avec des éléments circulaires de réflectivité moyenne et une zone centrale brillante (qui peut être observée entourée d'une série de points hyper-réfléctifs), peut être méconnue et considérée comme l'œdème maculaire cystoïde.

En fait, ces formations, appelées « des rosettes » ou des « tubulations rétinienne externes », représentent en fait un stade évolutif tardif et stable de la lésion (fig. 47) (Zweifel *et al.*, 2009) (20).

Pour ces raisons multiples, l'OCT est extrêmement utile à la fois pour le diagnostic et au cours du suivi de l'évolution.

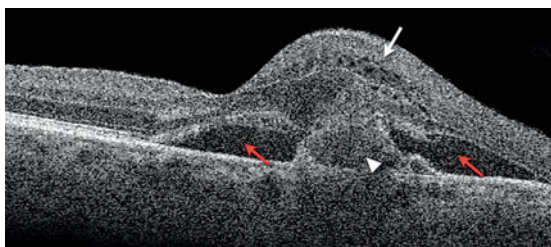


Fig. 42 – DMLA. SD-OCT : NVC visibles (classique). (Flèche blanche : complexe néovasculaire. Flèches rouges : DSR).

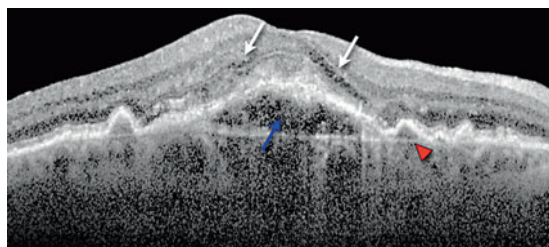


Fig. 43 – DMLA. SD-OCT : NVC occultes. (Flèches blanches : OMC. – Flèche bleue : PED. – Tête de flèche rouge : membrane de Bruch).

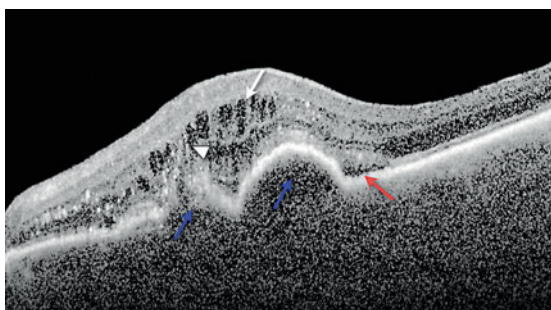


Fig. 44 – DMLA. SD-OCT : proliférations angiomeuses rétiniennes. (Tête de flèche blanche : complexe néovasculaire. Flèches bleues : décollement de l'EP. Flèche blanche : OMC. Flèche rouge : DSR.)

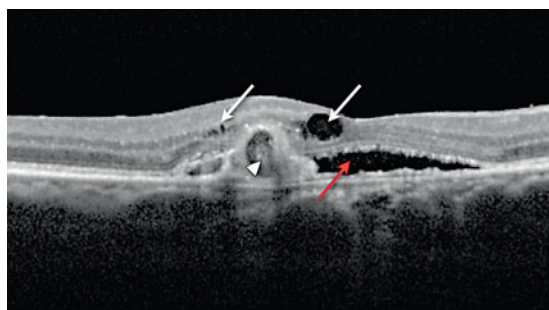


Fig. 45 – DMLA. SD-OCT : lésions polypoidales. (Flèches blanches : OMC. Tête de flèche : NVC. Flèche rouge : DSR.)

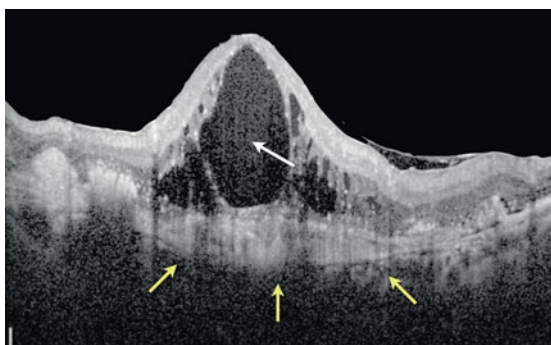


Fig. 46 – DMLA. SD-OCT : lésions évoluées. Flèche blanche : OMC. Flèches jaunes : fibrose.

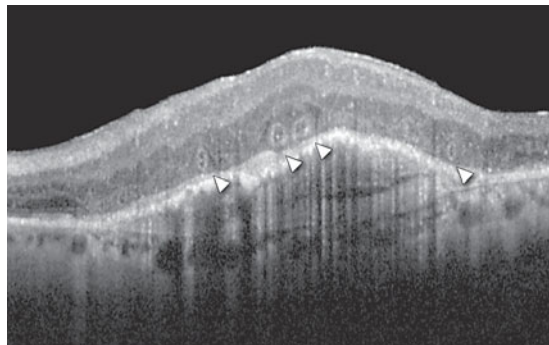


Fig. 47 – DMLA. SD-OCT : lésions évoluées. (Têtes de flèches : « rosettes » ou « tubulations rétiniennes externes ».)

Résumé des méthodes d'examen

Tableau 2 – Résumé des descriptions précédentes et évaluation de l'intérêt de chaque technique de diagnostic pour la recherche de l'étiologie d'un OMC.

	Photo de FO	Rétinographie	AF	SLO-ICG	OCT
Syndrome d'Irvine-Gass	R	S	U	⊖	U
Rétinopathie diabétique	U	U	U	R	U
Occlusions veineuses rétiniennes	U	U	U	⊖	U
Uvéites	U	R	U	U	S
Tractions vitréo-rétiniennes	S	U	R	⊖	U
Télangiectasies idiopathiques maculaires	S	U	S	R	U
DMLA	S	S	U	U	U

SLO-ICG : angiographie en vert d'Indocyanine.

R : rarement indispensable – S : parfois utile – U : habituellement utile – ⊖ : habituellement non utilisée.

Références

1. Johnson MW (2009) Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 147: 11-21
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report N° 1. *Arch Ophthalmol* 103: 1796-806
3. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, *et al.* (2004) Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 122: 330-5
4. Sadda SR, Tan O, Walsh AC, *et al.* (2006) Automated detection of clinically significant macular edema by grid scanning optical coherence tomography. *Ophthalmology* 113: 1187e1-12
5. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, *et al.* (1998) Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 105: 360-70
6. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Zeimer R (1994) Retinal thickness change after focal laser treatment of diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 78: 827-30
7. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, *et al.* (1995) In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 718-29
8. Irvine SR (1953) A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery, interpreted according to recent concepts of the structure of the vitreous. *Am J Ophthalmol* 36: 599-619
9. Gass JDM (1997) *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment*, 4th ed., St Louis, Mosby
10. Ray S, D'Amico DJ (2002) Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin Ophthalmol* 17: 167-180
11. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA (2009) Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment *Surv Ophthalmol* 54: 1-32
12. Weinberger D, Kramer M, Priel E, *et al.* (1998) Indocyanine green angiographic findings in nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 126: 238-47
13. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK (2006) Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 142: 405-12
14. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, *et al.* (2004) Macular edema. *Surv Ophthalmol* 49: 470-90
15. Roesel M, Henschel A, Heinz C, *et al.* (2009) Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in uveitic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247: 1685-9
16. Charbel Issa P, Berendschot TT, Staurenghi G, *et al.* (2008) Confocal blue reflectance imaging in type 2 idiopathic macular telangiectasia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 1172-7
17. Bottoni F, Eandi CM, Pedenovi S, Staurenghi G (2010) Integrated clinical evaluation of type 2A idiopathic juxtafoveolar retinal telangiectasis. *Retina* 30: 317-26
18. Macular Photocoagulation Study Group (1991) Subfoveal neovascular lesions in age related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 109: 1242-57
19. Coscas G (2009) *Atlas on OCT in AMD*. Springer, 2nded., 389 p. Lamy, Marseille, 2008
20. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, *et al.* (2009) Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol* 127: 1596-1602

Œdèmes maculaires : les bases de la thérapeutique

Thomas J. Wolfensberger* – Zdenek J. Gregor**

Chapitre 4

RÉSUMÉ

Une rupture de la barrière hémato-rétinienne avec œdème maculaire peut être causée par de multiples affections, qui peuvent moduler – à travers différents facteurs de croissance – l'intégrité des jonctions étanches. En outre, selon la loi de Starling, un œdème maculaire se développera si le gradient de pression hydrostatique entre les capillaires et le tissu rétinien est augmenté (par exemple en cas d'élévation de la pression sanguine), ou si le gradient de pression osmotique diminue (par exemple lorsque des protéines s'accumulent en excès dans les espaces extracellulaires, au sein de la rétine).

La thérapeutique clinique de l'œdème maculaire est basée sur la compréhension puis sur l'inhibition de ces mécanismes physiopathologiques. Sur le plan médical, des médicaments non stéroïdiens, anti-inflammatoires, inhibent la production de prostaglandines et de leucotriènes et viennent moduler les mouvements des fluides, couplés aux mouvements des chlorides. Les corticostéroïdes bloquent la cyclo-oxygénase et l'interleukine, diminuent l'expression du facteur vasculaire endothélial de croissance

(VEGF) et diminuent la phosphorylation des occludines, augmentant ainsi la résistance de la barrière hémato-rétinienne (BHR). Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont censés pouvoir moduler la distribution polarisée de l'anhydrase carbonique au niveau de l'épithélium pigmenté rétinien, grâce à des gradients de pH extracellulaires et moduler ainsi la résorption des fluides depuis la rétine vers la choroïde. Des agents anti-VEGF vont restaurer les occludines dans la barrière hémato-rétinienne et réduire l'activation de la protéine kinase C.

Sur le plan chirurgical, l'effet bénéfique d'une vitrectomie, avec libération des tractions maculaires, est expliquée par une augmentation de la pression tissulaire et une diminution du gradient de pression hydrostatique, réduisant ainsi les flux aqueux depuis les vaisseaux rétinien vers le tissu rétinien. L'action thérapeutique de la vitrectomie dans les œdèmes sans traction pourrait être basée sur deux mécanismes : augmentation du transport d'oxygène entre les segments antérieur et postérieur de l'œil ; et élimination des facteurs de croissance qui sont sécrétés en grande quantité dans le vitré, au cours des vasculopathies proliférantes.

* * *

Introduction

Un œdème maculaire survient en cas de rupture de la barrière hémato-rétinienne. D'un point de vue clinique et biologique, ceci peut être dû à différents facteurs vasculaires, inflammatoires ou d'autres affections, qui modifient l'intégrité des jonctions étanches (*tight junctions*) entre les cellules endothéliales vasculaires rétinien aussi bien qu'au niveau de l'épithélium pigmenté rétinien (EP) (fig. 1).

Ces altérations sont gouvernées par différents facteurs de croissance (Tranos *et al.*, 2004) (1).

Selon la loi de Starling, l'œdème maculaire va se développer si le gradient de pression hydrostatique entre les capillaires et le tissu rétinien est augmenté (par exemple en présence d'une élévation de la pression artérielle sanguine), ou si le gradient de pression osmotique diminue (par exemple lorsque des protéines s'accumulent en excès dans les espaces extracellulaires, au sein de la rétine) (Stefánsson, 2009) (2).

* Jules Gonin Eye Hospital, Lausanne, Switzerland

** Moorfields Eye Hospital, London, UK

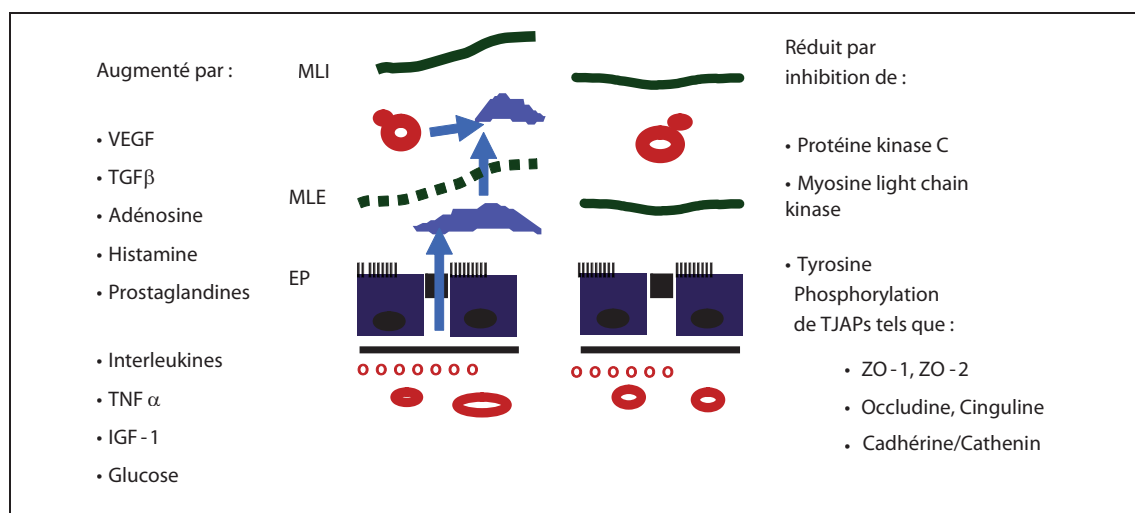


Fig. 1 – Diagramme schématisique de la barrière hémato-rétinienne mettant en évidence, à gauche, les différents facteurs de croissance (dont l'augmentation peut entraîner la rupture des jonctions étanches au niveau des cellules endothéliales rétiniennes et au niveau des cellules de l'EP), induisant ainsi un œdème maculaire.

Sur la droite du diagramme, les différentes thérapeutiques possibles sont listées, dans le but de réduire la perméabilité anormale de la barrière hémato-rétinienne.

Les bases de la thérapeutique de l'œdème maculaire reposent sur la compréhension puis sur l'inhibition de ces mécanismes physiopathologiques.

Les bases de la thérapeutique médicale

Thérapeutique médicale générale

Dans de nombreux cas, l'œdème maculaire est lié à des altérations systémiques telles que le diabète, l'hypertension artérielle ou à des affections inflammatoires (Gillies *et al.*, 1997 ; Gardner *et al.*, 2009 ; Aiello *et al.*, 2001) (3-5). Il est évident que ces affections systémiques générales doivent être traitées auparavant et suivies ultérieurement.

Il est souvent indiqué dans la littérature que de telles thérapeutiques – particulièrement dans le diabète, l'hypertension artérielle et les affections inflammatoires – peuvent permettre la régression de l'œdème maculaire sans aucune thérapeutique oculaire additionnelle (Liew *et al.*, 2009) (6).

Médications anti-inflammatoires non stéroïdiennes (AINS)

L'action des (AINS) est basée sur l'inhibition d'une enzyme, la cyclo-oxygénase, qui, à son tour, inhibe la production de prostaglandines, un

produit de dégradation de l'acide arachidonique dans l'œil (Colin, 2007) (7) (fig. 2).

Certains AINS agissent aussi sur d'autres médiateurs. Le diclofénac de sodium, par exemple, à hautes doses, inhibe la formation de leucotriènes, ce qui amplifie l'infiltration cellulaire au cours des réactions inflammatoires (Ku *et al.*, 1986) (8).

Les AINS peuvent aussi moduler les mouvements des chlorures et, donc, les mouvements des fluides à travers l'EP (Bialek *et al.*, 1996) (9) (fig. 3). Sur la base de ces données scientifiques, des AINS par voie topique ont été très largement utilisés dans le traitement de l'œdème maculaire cystoïde (OMC) inflammatoire (Wolfensberger *et al.*, 1999) (10). L'efficacité clinique des AINS par voie topique a été démontrée aussi bien pour la prévention (Flach *et al.* 1990 ; Almeida *et al.*, 2008, DeCroos *et al.*, 2008 ; Rossetti *et al.*, 1998) (11-14) que pour le traitement (Nelson *et al.*, 2003 ; Sivasubramanian *et al.*, 2005 ; Rojas *et al.*, 1999) (15-17), des OMC inflammatoires, particulièrement lorsqu'ils sont liés à la chirurgie de cataracte.

Deux études à double insu et contrôlées avec placebo, dans lesquelles les stéroïdes n'étaient pas utilisés, ont mis en évidence que le kétorolac à 0,5 % en solution ophtalmique, administré pendant plus de trois mois, a permis une amélioration de la vision chez certains patients porteurs d'un OMC chronique après chirurgie de la cataracte (Flach *et al.*, 1987 ; Flach *et al.*, 1991) (18-19).

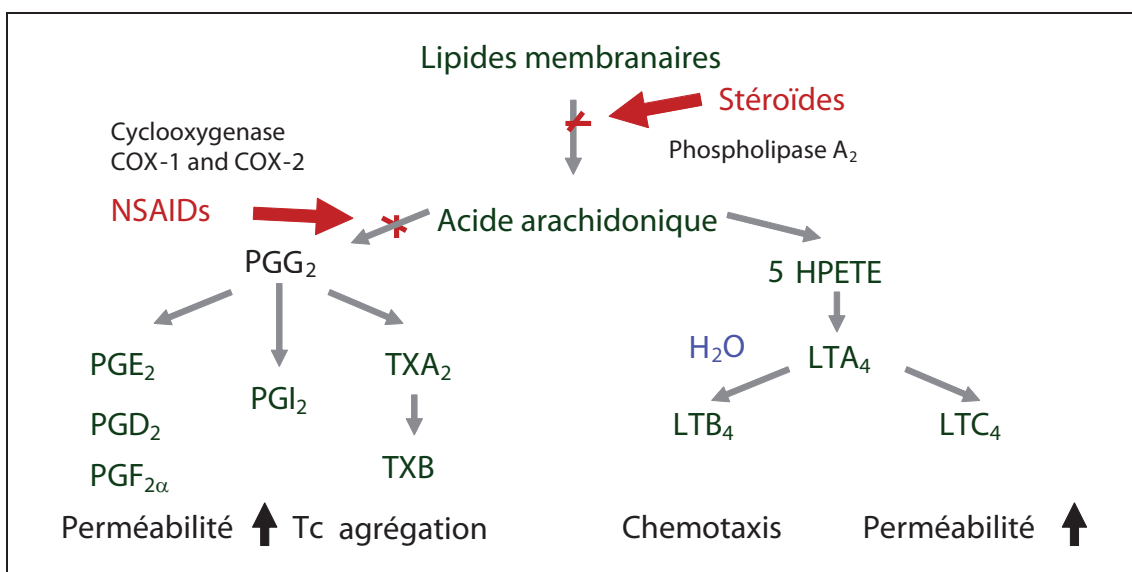


Fig. 2 –Diagramme schématique de l'action pharmacologique des corticostéroïdes et des AINS. Notez la double action des stéroïdes à la fois sur les prostaglandines et sur la production de leucotriènes.

Une méta-analyse des résultats obtenus au cours de différentes études contrôlées et randomisées suggère que les AINS sont utiles comme une médication préventive pour l'OMC des aphaques et pseudophaques ainsi que pour le traitement médical des OMC chroniques (Rossetti *et al.*, 1998) (14).

Sur la base de ces différentes données, il a été suggéré d'employer des AINS par voie topique dans le traitement des OMC inflammatoires, particulièrement lorsqu'ils sont liés à la chirurgie oculaire.

Corticostéroïdes

Des corticostéroïdes ont été utilisés de différentes manières, soit par voie topique soit par voie sous-ténonienne, soit par administration intravitréenne. Ces corticostéroïdes ont deux niveaux d'activité, dépendant de leur composition chimique (Haynes *et al.*, 1985) (20).

Les nouvelles médications récemment produites synthétiquement ont montré une activité jusqu'à 25 fois plus grande comparée à celle de la cortisone. Ces nouveaux agents, tels que la triamcinolone, la dexaméthasone et l'acétonide de fluocinolone, comportent une molécule de fluor en position 9 alpha, ce qui augmente la liaison avec les récepteurs des corticostéroïdes.

Les corticostéroïdes inhibent la cyclo-oxygénase (fig. 2) mais ils ont aussi une multitude d'autres

effets anti-inflammatoires agissant entre autres sur l'interleukine (IL-1), en réduisant la perméabilité vasculaire (Nehmé *et al.*, 2008) (21).

Des effets supplémentaires ont été montrés dans le traitement de diverses conditions inflammatoires postopératoires (Othenin-Girard *et al.*, 1992) (22).

L'augmentation de résorption de fluides à travers l'épithélium pigmentaire pourrait être *un des modes potentiels d'action* bien que son mécanisme exact ne soit pas encore très bien connu. Une autre action des stéroïdes est la diminution de production de VEGF, ce qui ultérieurement améliore la barrière hémato-rétinienne (fig. 3-4).

Les stéroïdes diminuent aussi la production de VEGF (Edelmann *et al.*, 2005) (23), spécifiquement dans la rétine (Wang *et al.*, 2008, Zhang *et al.* 2008) (24, 25).

Ceci explique les observations cliniques montrant que l'application des stéroïdes aussi bien par voie intravitréenne que dans l'espace sous-ténonien peut entraîner une diminution considérable de l'œdème maculaire.

La cortisone peut aussi entraîner une diminution de la phosphorylation des occludines, augmentant l'étanchéité de la barrière hémato-rétinienne (Antonetti *et al.*, 2002) (26).

En outre, il a été démontré que les stéroïdes peuvent prévenir l'induction de la production de VEGF par les PAF (*platelet activating factor*) et par les PDGF (*platelet-derived growth factor*) (Nauck *et al.*, 1997) (27) (fig. 4).

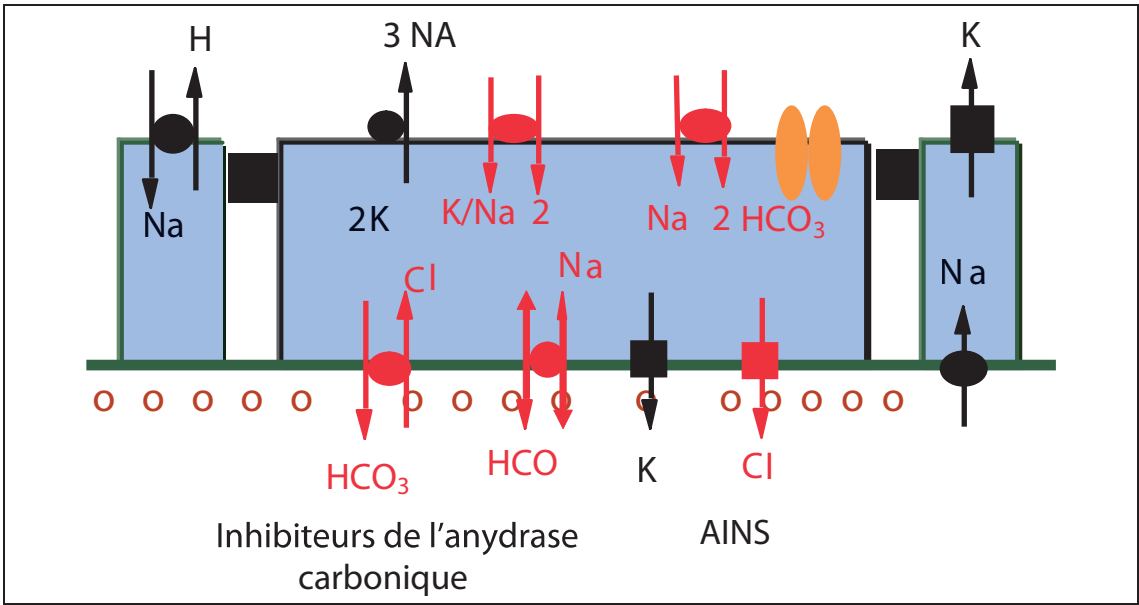


Fig. 3 –Diagramme schématique mettant en évidence certains des canaux ioniques de l'épithélium pigmentaire. Notez que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique agissent sur les canaux d'échange bicarbonate/chlorides dans la membrane basale et que les AINS agissent sur les canaux des chlorides dans la membrane basale de l'EP. Ces deux types de canaux sont associés au transport des fluides transcellulaires.

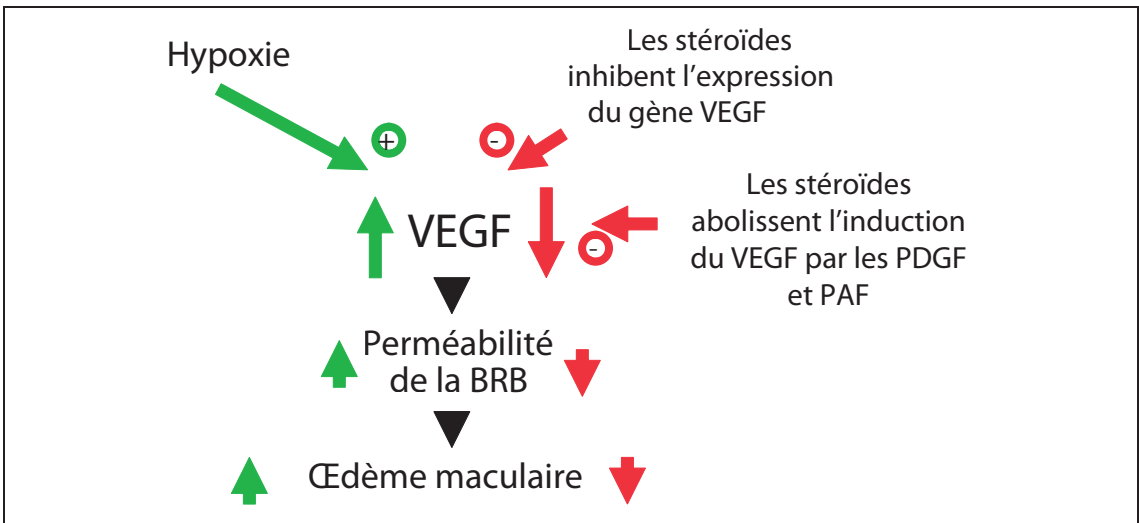


Fig. 4 –Diagramme schématique montrant que les toxines augmentent la production de VEGF, ce qui augmente la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne avec induction d'un œdème maculaire. Les stéroïdes inhibent non seulement l'expression des VEGF mais aussi abolissent l'induction des VEGF par le PDGF (platelet derived growth factor) et le PAF (platelet-activating factor).

La triamcinolone inhibe elle aussi les IL-6 ainsi que l'angiogenèse induite par les VEGF et par les récepteurs des VEGF (Ebrahim *et al.*, 2006) (28).

L'adhésion des leucocytes joue un rôle important dans l'œdème maculaire, en particulier dans la maculopathie diabétique. Les altérations endothéliales résultant de cette adhérence leucocytaire aux parois vasculaires sont liées à la présence d'oxyde nitrique, de molécules d'adhésion

et d'autres médiateurs de l'inflammation (Léal *et al.*, 2007) (29). La triamcinolone par voie sous-ténonienne inhibe les interactions leucocytes-endothélium dans la rétine et diminue le taux de molécules d'adhésion sur les parois vasculaires rétiniennes (Mizuno *et al.*, 2007) (30) et diminue ainsi l'ensemble de l'épaisseur rétinienne. Les cellules de Muller représentent un site supplémentaire d'action des stéroïdes (Reichenbach *et al.*, 2007) (31). L'œdème maculaire serait

en partie lié à une diminution des protéines Kir4.1 dans les cellules de Muller. L'augmentation de K^+ intracellulaire qui en résulte entraîne l'augmentation de protéines et le gonflement osmotique des cellules de Muller, via les canaux d'aquaporine 4.

L'administration de triamcinolone diminue la production de VEGF, d'acide arachidonique et de prostaglandines, permettant la réactivation de la clearance des fluides par les cellules de Muller, grâce à une adénosine endogène et à l'augmentation de canaux TASK. Ces processus entraînent une élimination de potassium et corrigent ainsi la diminution des protéines Kir4.1 (Reichenback *et al.*, 2007) (31).

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (AC) ont été utilisés en clinique depuis plus de 20 ans pour le traitement de l'œdème maculaire. Les observations initiales de son efficacité en thérapeutique ont été publiées en 1988 dans une étude de 41 patients porteurs d'OMC d'étiologies variées (Cox *et al.*, 1988) (32). Il semble que les inhibiteurs de AC modifient la distribution polarisée de AC au niveau de l'EP et ainsi la résorption des fluides depuis la rétine vers la choroïde. Dans la rétine, une anhydrase carbonique est trouvée dans le cytoplasme des cônes verts/rouges (et non pas dans les bâtonnets) et particulièrement à l'intérieur des cellules de Muller (Wistrand *et al.*, 1986) (33). L'EP, cependant, semble contenir presque exclusivement la forme liée aux membranes de l'anhydrase carbonique (Wolfensberger *et al.*, 1999) (34). Cette forme semble réguler et moduler les gradients de pH extracellulaires créés par l'activité métabolique des cellules et peut agir comme un canal bicarbonate (Wolfensberger *et al.*, 1999 ; Miller *et al.*, 1977) (35-36).

L'activité de l'anhydrase carbonique dans l'épithélium pigmentaire met en évidence une distribution nettement polarisée avec une importante quantité d'enzymes à la surface apicale des cellules, alors qu'il existe moins d'activité d'anhydrase carbonique sur la portion baso-latérale de la membrane cellulaire. D'autres différenciations immuno-histochimiques ont montré que l'isozyme IV est responsable pour l'activité apicale de l'anhydrase carbonique dans l'épithélium pigmentaire (Wolfensberger *et al.*, 1999) (34).

Dans des conditions normales, environ 70 % des fluides sous-rétiniens sont éliminés par un

transport métabolique vers la choroïde. Dans un modèle *in vivo* de lapin, il a pu être démontré que ce transport de fluides (qui est guidé dans une large mesure par un transport ionique actif à travers l'EP) peut être augmenté par l'acétazolamide (Marmor *et al.*, 1986 ; Wolfensberger *et al.*, 2000) (37-38) (fig. 3).

De plus, des expérimentations sur des modèles animaux de décollement de rétine induits iatrogéniquement ont mis en évidence que la disparition de fluorescéine à travers l'épithélium pigmentaire augmente de 25 % après une injection intraveineuse d'acétazolamide (Tsuboi *et al.*, 1985) (39). Les mêmes auteurs ont aussi observé une augmentation importante de résorption de fluide sous-rétinien à un dosage plus élevé, de 50 à 65 mg par kilo de poids du patient. D'autres études sur l'épithélium pigmentaire de grenouille ont mis en évidence que le transport actif de chlorides et de bicarbonate survient probablement à la surface basale, qui est au contact de l'apport sanguin choroïdien et il a été suggéré que la résorption de fluide sous-rétinien survient à ce niveau (Miller *et al.*, 1977) (36).

Une injection intraveineuse d'acétazolamide a montré une diminution du PH dans l'espace sous-rétinien à la fois chez des animaux d'expérience tels que chiens et chats (Wolfensberger *et al.*, 1999 ; Yamamoto *et al.*, 1992) (35-40). Cette acidification a été suivie immédiatement par une réduction du volume sous-rétinien. Il a été évoqué que c'est cette acidification qui pourrait induire les modifications ioniques et par conséquent le transport des fluides à travers l'épithélium pigmentaire.

Agents anti-VEGF

Au niveau cellulaire, le VEGF a été impliqué dans de nombreux mécanismes différents, qui peuvent conduire vers un œdème maculaire. Il a également été montré que le VEGF, par exemple, peut diminuer les occludines responsables de la qualité des jonctions intracellulaires (Antonetti *et al.*, 1998) (41). Le VEGF induit aussi une phosphorylation rapide des jonctions étanches des occludines et des zonulas occludens-1 résultant de la rupture de la barrière hémato-rétinienne (Antonetti *et al.*, 1999) (42).

La rupture de la barrière hémato-rétinienne induite par le VEGF semble être effective via les oxydes nitriques (Laksminarayanan *et al.*, 2000) (43). Le VEGF augmente aussi le

transport paracellulaire sans altérer le coefficient de réflexion (DeMaio *et al.*, 2004) (44). De plus, l'activation par le VEGF des protéines kinase C stimule la phosphorylation des occludines et contribue à la perméabilité endothéliale (Harhaj *et al.*, 2006) (45).

Comme nous l'avons vu, il existe de multiples publications qui soutiennent la notion que les corticostéroïdes agissent comme des agents indirects anti-VEGF (fig. 4).

Cependant, plus récemment, des agents agissant directement comme anti-VEGF ont été présentés comme des options thérapeutiques prometteuses pour l'œdème maculaire de diverses causes (Cordero Coma *et al.*, 2007 ; Mason *et al.*, 2006 ; Rodriguez-Fontal *et al.*, 2009 ; Spaide *et al.*, 2009) (46-49). Plusieurs anticorps qui interfèrent avec le récepteur des VEGF ont été utilisés en clinique. Le ranibizumab (Lucentis®) et le bevacizumab (Avastin®) sont des anticorps qui ont une grande affinité pour le VEGF et qui se lient à toutes les isoformes du VEGF.

Ces molécules et d'autres médications ont été largement utilisées dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge depuis plusieurs années. Plus récemment, des études ont essayé d'analyser leur utilisation dans d'autres altérations vasculaires rétinienne. L'aptamer du VEGF, le pegaptanib (oligonucléotide ARN modifié, qui se lie et inactive l'isoforme VEGF 165 seulement) a été étudié dans des modèles animaux et a montré qu'il pouvait entraîner une restauration de la barrière hémato-rétinienne au cours de la rétinopathie diabétique (Starita *et al.*, 2007) (50). De plus, il a été mis en évidence que l'injection intravitréenne de bevacizumab réduit potentiellement non seulement le VEGF mais aussi un facteur dérivé du stroma 1 alpha. Ceci suggère que le bevacizumab par voie intravitréenne peut influencer des médiateurs intraoculaires autres que le VEGF (Arimura *et al.*, 2009) (51).

Autres thérapeutiques médicales

Des médications immuno-suppressives évitant les stéroïdes sont fréquemment utilisées comme des agents supplémentaires, en seconde ligne, particulièrement chez les patients présentant une inflammation intra-oculaire sévère avec OMC (Tranos *et al.*, 2004) (1).

Les bases de ces thérapeutiques reposent sur l'inhibition de différentes cytokines pro-inflammatoires, qui sont spécifiquement mises en cause

dans l'apparition de l'œdème maculaire par la rupture de la barrière hémato-rétinienne au cours des infections inflammatoires intra-oculaires.

En dehors des agents bien connus tels que les VEGF, les prostaglandines et les leukotriennes, ces cytokines comportent aussi les facteurs IL-1, IL-6, le stromal cell-derived facteur 1 et le facteur de croissance des hépatocytes. Les niveaux particulièrement élevés de VEGF intra-oculaires et de IL-6 ont été corrélés avec la sévérité de l'œdème maculaire des uvéites (Van Kooij *et al.*, 2006 ; Curnow *et al.*, 2006) (52-53). Des traitements dirigés spécifiquement contre ces facteurs ont été proposés.

Des résultats prometteurs ont aussi été rapportés en utilisant l'interféron alpha 2 (Deuter *et al.*, 2006) (54) comme traitement pour l'OMC réfractaire de longue durée au cours des uvéites. De plus, un effet utile de l'interféron sur l'OMC inflammatoire a été noté dans une étude rétrospective de patients présentant une uvéite intermédiaire associée à une sclérose multiple (Becker *et al.*, 2005) (55).

D'autres publications ont noté une efficacité de la cyclosporine A comparable à celle de la prednisolone dans le traitement de l'œdème maculaire chez des patients avec une uvéite endogène (Nussenblatt *et al.*, 1991) (56).

Une thérapeutique anti-TNF a aussi mis en évidence comme une thérapeutique prometteuse pour l'œdème maculaire uvéitique (Theodossiadis *et al.*, 2007) (57).

Les analogues de la somatostatine tels que des octréotides peuvent aussi être efficaces dans le traitement des OMC, en bloquant la production systémique et locale de l'hormone de croissance, de l'insuline-like growth factor et du VEGF (Rothova, 2007) (58).

Des traitements avec des octréotides ont entraîné une amélioration marquée et même une résolution complète de l'OMC chez des patients porteurs d'uvéite (Kafkala *et al.*, 2006) (59).

Base de la thérapeutique chirurgicale de l'œdème maculaire par vitrectomie

Bien que la vitrectomie par la pars plana puisse être considérée comme une technique chirurgicale particulièrement simple, ses multiples effets à un niveau cellulaire commencent à être de mieux en mieux analysés et compris (Stefansson, 2009) (2).

Origine tractionnelle de l'OM

Les bases théoriques initiales pour utiliser la vitrectomie dans les cas d'œdème maculaire étaient entièrement structurelles c'est-à-dire dirigées sur la libération de la traction vitrénne sur la macula (Fung *et al.*, 1985 ; Lewis *et al.*, 1992) (60-61).

L'effet de la traction sur les structures rétinien-nes devient compréhensible en utilisant la troisième loi de Newton : pour toute action, il existe toujours une réaction égale dans la direction opposée. La force des tractions vitréo-rétiniennes rencontre donc une force égale et opposée au sein de la rétine, entraînant ainsi une traction sur les tissus rétinien-ns.

Ultérieurement, ceci va entraîner une diminution de la pression intratissulaire intrarétinienne, ce

qui ensuite entraîne une différence entre la pression hydrostatique dans les vaisseaux sanguins et le tissu et contribue ainsi à la formation de l'œdème (loi de Starling). Libérer cette traction va augmenter la pression intratissulaire et diminuer le gradient de pression hydrostatique, réduisant les mouvements liquidiens depuis les vaisseaux rétinien-ns vers le tissu rétinien (Stefansson, 2009) (2).

Des tractions vitréo-rétiniennes associées à l'œdème maculaire ont été identifiées au cours de la rétinopathie diabétique, au décours de la chirurgie de cataracte compliquée (syndrome de Irvine-Gass) et dans de multiples autres affections. La libération de ces tractions par chirurgie vitréo-rétinienne a été démontrée comme utile et bénéfique pour les patients (Fung *et al.*, 1985 ; Lewis *et al.*, 1992 ; Margherio *et al.*, 1989) (60-62).

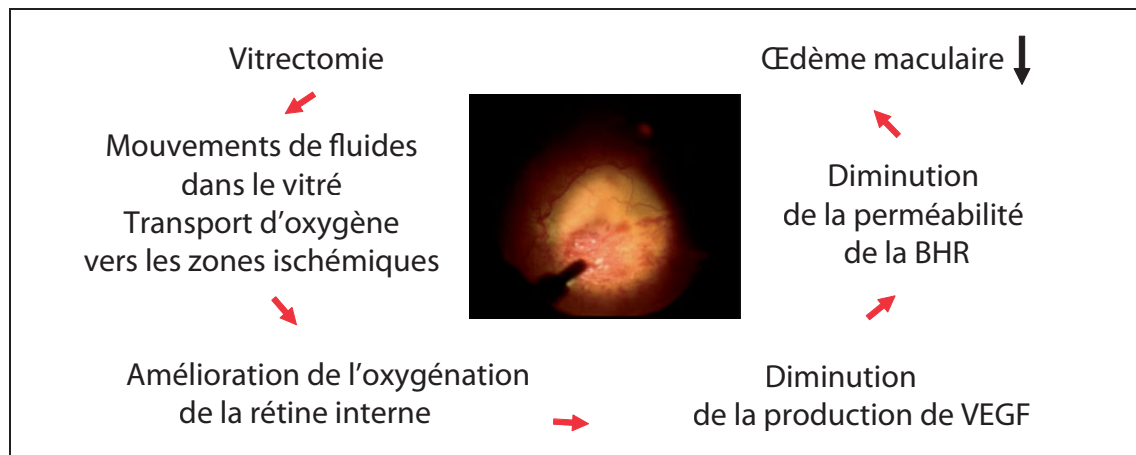


Fig. 5 – Diagramme schématisant l'effet de la vitrectomie par la pars plana sur la distribution d'oxygène intra-oculaire. Les courants liquidiens au cours de la vitrectomie transportent l'oxygène vers les zones ischémiques, ce qui crée et améliore l'oxygénation de la rétine interne. Ceci entraîne ensuite une réduction de la production de VEGF et une amélioration de la barrière hémato-rétinienne entraînant ainsi une diminution de l'œdème maculaire.

OM d'origine non tractionnelle

Les travaux récents ont montré que la vitrectomie peut être utile non seulement en présence d'une traction maculaire, mais aussi dans des cas où il n'existe pas de déformation particulière de la macula. Ceci est particulièrement vrai dans des cas d'œdème maculaire d'origine vasculaire tels que au cours du diabète ou des occlusions veineuses rétinien-ns.

L'effet bénéfique de la vitrectomie serait basé – au moins en partie – sur deux mécanismes. Premièrement, il a été démontré, par exemple, que le transport d'oxygène entre les segments

antérieur et postérieur de l'œil est augmenté dans les yeux qui ont bénéficié d'une vitrectomie et d'une ablation du cristallin (Stefansson *et al.*, 1990 ; Holekamp *et al.*, 2005) (63-64).

D'autres publications ont montré que la vitréolyse pharmacologique améliore aussi la diffusion de l'oxygène à l'intérieur de la cavité vitrénne (Giblin *et al.*, 2009) (65). Ceci signifie que, au décours de la vitrectomie et/ou d'un décollement postérieur du vitré, le transport de molécules vers et à travers de la rétine est augmenté (fig. 5).

Deuxièmement, il a été démontré que de multiples facteurs de croissance tels que le VEGF,

IL-6, le PDGF (*platelet derived growth factor*), et d'autres sont sécrétés en grande quantité à l'intérieur du vitré au cours des vasculopathies proliférantes telles que la rétinopathie diabétique ou les occlusions veineuses rétinienne (Noma *et al.*, 2009 ; Praidou *et al.*, 2009) (66-67). Il est concevable que la vitrectomie complète va éliminer mécaniquement un excès de ces facteurs de croissance avec un résultat utile sur la réparation de la barrière hémato-rétinienne.

La clearance rapide du VEGF et des autres cytokines peut ainsi aider à prévenir l'œdème maculaire et la néovascularisation rétinienne dans les rétinopathies ischémiques, telles que au cours de la rétinopathie diabétique et des occlusions veineuses rétinienne. La clearance dans le vitré de ces facteurs de croissance peut évidemment avoir le même effet que la présence, par exemple, des anticorps de VEGF dans la cavité vitréenne (Stefánsson, 2001 ; Stefánsson, 2006 ; Stefánsson, 2009) (2-68-69).

Références

- Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, *et al.* (2004) Macular edema. *Surv Ophthalmol* 49: 470-90
- Stefánsson E (2001) The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 79: 435-40
- Gillies MC, Su T, Stayt J, *et al.* (1997) Effect of high glucose on permeability of retinal capillary endothelium in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 635-42
- Gardner TW, Gabbay RA (2009) Diabetes and obesity: a challenge for every ophthalmologist. *Arch Ophthalmol* 127: 328-9
- Aiello LP, Cahill MT, Wong JS (2001) Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 132: 760-76
- Liew G, Mitchell P, Wong TY (2009) Systemic management of diabetic retinopathy. *Br Med Journal* 338: b441
- Colin J (2007) The role of NSAIDs in the management of postoperative ophthalmic inflammation. *Drugs* 67: 1291-308
- Ku EC, Lee W, Kothari HV, Scholer DW (1986) Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade. *Am J Med* 80: 18-23
- Bialek S, Quong JN, Yu K, Miller SS (1996) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter chloride and fluid transport in bovine retinal pigment epithelium. *Am J Physiol* 270: C1175-89
- Wolfensberger TJ, Herbot CP (1999) Treatment of cystoid macular edema with non steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids. *Doc Ophthalmol* 97 ; 381-6
- Flach AJ, Stegman RC, Graham J, Kruger LP (1990) Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids. A paired-comparison, placebo-controlled double-masked study. *Ophthalmology* 97: 1253-8
- Almeida DR, Johnson D, Hollands H, *et al.* (2008) Effect of prophylactic nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 34: 64-9
- DeCroos FC, Afshari NA (2008) Perioperative antibiotics and anti-inflammatory agents in cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 19: 22-6
- Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K (1998) Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology* 105: 397-405
- Nelson ML, Martidis A (2003) Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 14: 39-43
- Sivaprasad S, Bunce C, Patel N (2005) Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular edema following cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev* CD004239
- Rojas B, Zafirakis P, Christen W *et al.* (1999) Medical treatment of macular edema in patients with uveitis. *Doc Ophthalmol* 97: 399-407
- Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR (1987) Effectiveness of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 103: 479-86
- Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, *et al.* (1991) Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol* 112: 514-9
- Haynes RC Jr, Murad F. « Adrenocorticotropic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs : Inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis », in Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F (eds) : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, Macmillan, 1998 p 1459
- Nehmé A, Edelman J (2008) Dexamethasone inhibits high glucose-, TNF-alpha-, and IL-1beta-induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 2030-8
- Othenin-Girard P, Borruat X, Bovey E, *et al.* (1992) [Diclofenac-dexamethasone combination in treatment of postoperative inflammation: prospective double-blind study]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 200: 362-6
- Edelman JL, Lutz D, Castro MR (2005) Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res* 80: 249-58
- Wang K, Yanling Wang, Lixin Gao *et al.* (2008) Dexamethasone Inhibits Leukocyte Accumulation and Vascular Permeability in Retina of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats via Reducing Vascular Endothelial Growth Factor and Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression. *Biol. Pharm Bull* 31: 1541-6
- Zhang X, Shisan Bao, Donna Lai, *et al.* (2008) Gillies. Intravitreal Triamcinolone Acetonide Inhibits Breakdown of the Blood-Retinal Barrier Through Differential Regulation of VEGF-A and Its Receptors in Early Diabetic Rat Retinas. *Diabetes* 57: 1026-33
- Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, *et al.* (2002) Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem* 80: 667-77
- Nauck M, Roth M, Tamm M, *et al.* (1997) Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 16: 398-406
- Ebrahim Q, Atsushi Minamoto, George Hoppe, *et al.* (2006) Triamcinolone Acetonide Inhibits IL-6- and VEGF-Induced Angiogenesis Downstream of the IL-6 and VEGF Receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 4935-41
- Leal EC, Ayyakkannu Manivannan, Ken-Ichi Hosoya, *et al.* (2007) Forrester Inducible Nitric Oxide Synthase Isoform

- Is a Key Mediator of Leukostasis and Blood-Retinal Barrier Breakdown in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 5257-65
30. Mizuno S, Akiko Nishiwaki, Hiroshi Morita, *et al.* (2007) Effects of Periocular Administration of Triamcinolone Acetonide on Leukocyte-Endothelium Interactions in the Ischemic Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 2831-6
 31. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, *et al.* (2007) Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245: 627-36
 32. Cox SN, Hay E, Bird AC (1988) Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 106: 1190-5
 33. Wistrand, PJ, Schenholm M, Lönnerholm G (1986) Carbonic anhydrase isoenzymes C in the human eye *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27: 419-2834.
 34. Wolfensberger TJ, Mahieu I, Jarvis-Evans J, *et al.* (1994) Membrane-bound carbonic anhydrase in human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 3401-7
 35. Wolfensberger TJ, Dmitriev AV, Govardovskii VI (1999) Inhibition of membrane-bound carbonic anhydrase decreases subretinal pH and volume. *Doc Ophthalmol* 97: 261-71
 36. Miller, SS, Steinberg RH (1977) Active transport of ions across frog retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res* 25: 235
 37. Marmor, MF, Negi A (1986) Pharmacologic Modification of Subretinal Fluid Absorption in the Rabbit Eye. *Arch Ophthalmol* 104: 1674-7
 38. Wolfensberger TJ, Chiang RK, Takeuchi A, Marmor MF (2000) Inhibition of membrane-bound carbonic anhydrase enhances subretinal fluid absorption and retinal adhesiveness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238: 76-80
 39. Tsuboi S, Pederson JE (1985) Experimental Retinal Detachment. X. Effect of Acetazolamide on Vitreous Fluorescein Disappearance *Arch Ophthalmol* 103: 1557-8
 40. Yamamoto F, Steinberg RH (1992) Effects of intravenous acetazolamide on retinal pH in the cat *Exp Eye Res* 54: 711-8
 41. Antonetti DA, Alistair J. Barber, Sonny Khin, *et al.* (1998) Vascular Permeability in Experimental Diabetes Is Associated With Reduced Endothelial Occludin Content. *Diabetes* 47: 1953-9
 42. Antonetti DA, Alistair J. Barber, Leigh Ann Hollinger, *et al.* (1999) Vascular Endothelial Growth Factor Induces Rapid Phosphorylation of Tight Junction Proteins Occludin and Zonula Occludin 1. *J Biol Chem* Vol 274, No. 33, pp. 23463-7
 43. Lakshminarayanan S, David A. Antonetti, Thomas W. Gardner, John M (2000) Tarbell Effect of VEGF on Retinal Microvascular Endothelial Hydraulic Conductivity: The Role of NO *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 4256-61
 44. DeMaio L, Antonetti DA, Scaduto RC *et al.* (2004) VEG increases paracellular transport without altering the solvent-drag reflection coefficient. *Microvasc Res* 68: 295-302
 45. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, *et al.* (2006) VEGF Activation of Protein Kinase C Stimulates Occludin Phosphorylation and Contributes to Endothelial Permeability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 5106-15
 46. Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, *et al.* (2007) Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology* 114: 1574-9
 47. Mason JO, 3rd, Albert MA, Jr., Vail R (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 26: 356-7
 48. Rodriguez-Fontal M, Alfaro V, Kerrison JB, Jablon EP (2009) Ranibizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 5: 47-51
 49. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, *et al.* (2009) Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 147: 298-306
 50. Starita C, Patel M, Katz B, Adamis AP (2007) Vascular endothelial growth factor and the potential therapeutic use of pegaptanib (macugen) in diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol* 39: 122-48
 51. Arimura N, Otsuka H, Yamakiri K, *et al.* (2009) Vitreous mediators after intravitreal bevacizumab or triamcinolone acetonide in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 116: 921-6
 52. van Kooij B, Rothova A, Rijkers GT, de Groot-Mijnes JD (2006) Distinct cytokine and chemokine profiles in the aqueous of patients with uveitis and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 142: 192-4
 53. Curnow SJ, Murray PI (2006) Inflammatory mediators of uveitis: cytokines and chemokines. *Current Opinion in Ophthalmology* 17: 532-7
 54. Deuter CM, Koetter I, Guenaydin I, *et al.* (2006) Interferon alfa-2a: a new treatment option for long lasting refractory cystoid macular edema in uveitis? A pilot study. *Retina* 26: 786-91
 55. Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T, *et al.* (2005) Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 89: 1254-7
 56. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, *et al.* (1991) Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol* 112: 138-46
 57. Theodosiadis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP (2007) Tumor necrosis factor antagonists: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retina* 27: 399-413
 58. Rothova A (2007) Inflammatory cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 18: 487-92
 59. Kafkala C, Choi JY, Choopong P, Foster CS (2006) Octreotide as a treatment for uveitic cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol* 124: 1353-5
 60. Fung WE (1985) Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema. Results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation. *Ophthalmology* 92: 1102-11
 61. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV (1992) Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 99: 753-9
 62. Margherio RR, Trese MT, Margherio AR, Cartright K (1989) Surgical management of vitreomacular traction syndromes. *Ophthalmology* 96: 1437-45
 63. Stefánsson E, Novack RL, Hatchell DL (1990) Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 284-9
 64. Holekamp NM, Shui YB, Beebe DC (2005) Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens: a possible mechanism for nuclear cataract formation. *Am J Ophthalmol* 139: 302-10
 65. Giblin FJ, Quiram PA, Leverenz VR, *et al.* (2009) Enzyme-induced posterior vitreous detachment in the rat produces increased lens nuclear pO₂ levels. *Exp Eye Res* 88: 286-92
 66. Noma H, Funatsu H, Mimura T, *et al.* (2009) Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 116: 87-93
 67. Praidou A, Klangas I, Papakonstantinou E, *et al.* (2009) Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 34: 152-61
 68. Stefánsson E (2006) Ocular Oxygenation and the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Survey of Ophthalmology* 51: 364-80
 69. Stefánsson E (2009) Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247: 147-63

Méthodes d'administration des médicaments vers le segment postérieur de l'œil

Baruch D. Kuppermann* – Anat Loewenstein**

Chapitre 5

RÉSUMÉ

L'administration de médicaments vers le segment postérieur de l'œil est rendue délicate par l'existence de la barrière hémato-oculaire. Diverses stratégies pour cette administration vers le segment postérieur comportent l'utilisation de la voie générale ou systémique, des modifications de la barrière, ainsi que des administrations locales (qu'elles soient transcornéennes, trans-sclérales ou intravitréennes).

Récemment, de nouvelles thérapeutiques par voie topique sont apparues pour le traitement des affections du segment postérieur de l'œil. Les voies d'administration par iontophorèse, juxtasclérale ou par voie intravitréenne, peuvent être utilisées pour obtenir des niveaux thérapeutiques suffisants dans le segment postérieur. Des systèmes d'administration de drogues par voie intravitréenne, avec libération prolongée, peuvent aussi obtenir des niveaux thérapeutiques suffisants et permettre ainsi un résultat clinique utile et prolongé.

* * *

Le segment postérieur de l'œil et la barrière hémato-oculaire

L'administration de médicaments vers le segment postérieur de l'œil est rendue délicate par l'existence de la barrière hémato-oculaire.

Cette barrière hémato-oculaire a trois fonctions principales : elle maintient la composition tissu/fluides, elle produit l'humeur aqueuse et elle maintient les éléments pathogènes à l'extérieur de l'œil. Cette barrière consiste en l'existence de jonctions étanches au niveau de l'épithélium vasculaire de l'iris et de l'épithélium ciliaire non pigmenté (où elle constitue la *barrière hémato-aqueuse*), ainsi qu'au niveau de l'endothélium vasculaire rétinien et de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EP) (où elle constitue la *barrière hémato-rétinienne*). Tout en évitant la pénétration de pathogènes à l'intérieur de l'œil, cette barrière hémato-oculaire limite aussi la pénétration de médicaments à l'intérieur de l'œil (Hughes *et al.*, 2005 ; Urtti, 2006) (1-2).

Cette barrière peut être altérée au cours de la chirurgie ou à l'occasion de diverses affections

telles que des uvéites, le diabète, les infections oculaires ainsi que par certains traitements tels que la photocoagulation ou la cryopexie. En cas d'altération ou de rupture de la barrière hémato-oculaire, les médicaments peuvent entrer et ressortir de l'œil beaucoup plus facilement. Une modification dans les forces de Starling (forces contrôlant la balance des fluides) peut survenir, entraînant un œdème maculaire. Le sérum peut diffuser à l'intérieur de l'œil, entraînant des proliférations cellulaires et il peut aussi se produire une hyposécrétion aqueuse.

Stratégies pour l'administration de drogues vers le segment postérieur de l'œil

Idéalement, il peut y avoir trois différentes approches pour la délivrance de médicaments à l'intérieur de l'œil.

(1) *Administrer de grandes quantités de médicaments par voie systémique ou générale.* Traditionnellement, les médicaments sont administrés par voie

* Department of Ophthalmology, University of California, Irvine, Calif., USA

** Department of Ophthalmology, Tel Aviv Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

systémique en quantités qui sont théoriquement assez abondantes pour obtenir un niveau thérapeutique utile à l'intérieur de l'œil. En pratique, cependant, la quantité de médication qui atteint réellement le segment postérieur est limitée par la barrière hémato-oculaire, ce qui, de ce fait, nécessite des doses relativement élevées par voie systémique pour obtenir un niveau marginal d'efficacité thérapeutique au niveau rétinien. Le facteur limitant de cette approche est la toxicité systémique, relativement fréquente et associée au niveau systémique relativement élevé pour arriver à traverser la barrière hémato-oculaire.

(2) *Modifier la barrière hémato-oculaire.* La deuxième approche pour cette administration de médicaments est de modifier la perméabilité de la barrière hémato-oculaire pour permettre une plus grande pénétration de médicaments et laisser le passage à certaines drogues ou composés tels que des histamines, des agonistes des bradykinines et des facteurs de croissance vasculaire endothéliaux (VEGF), qui peuvent augmenter la perméabilité vasculaire. Cette méthode est rarement utilisée.

(3) *Délivrance locale des médicaments dans l'œil.* La troisième stratégie comporte l'administration de drogues directement vers le tissu cible. Il existe des données suggérant que cette délivrance locale de médicaments directement au segment postérieur semble l'approche la plus efficace pour le traitement des maladies du segment postérieur. Cette approche a provoqué un nouvel enthousiasme.

Thérapeutiques locales

Lorsque l'on envisage une administration locale de médicaments vers le segment postérieur, plusieurs approches peuvent être considérées. Ces méthodes comportent la délivrance de médicaments à travers la cornée, ou à travers la sclère ou encore par voie intravitréenne.

Les thérapeutiques topiques sont les plus fréquentes des méthodes d'administration médicamenteuse vers l'œil mais elles semblent relativement inefficaces pour les affections du segment postérieur.

L'iontophorèse transcornéenne a été étudiée pendant des années mais n'est pas encore utilisée dans des indications cliniques. Les approches péri-oculaires et les injections intravitréennes

sont maintenant largement utilisées et peuvent être assez efficaces.

Les systèmes de délivrance intravitréenne de médicaments sont maintenant de plus en plus largement utilisés avec trois systèmes (Vitraser^{*}, Rétiser^{*}, et Ozurdex[®]) qui sont actuellement approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) et un quatrième système (Illuvien^{*}) est actuellement soumis pour approbation à la FDA.

Administration topique de médicaments

La pénétration et la distribution d'une médication vers les tissus du pôle postérieur de l'œil après administration topique peuvent survenir soit par diffusion à l'intérieur de la racine de l'iris et ensuite dans la chambre postérieure et le segment postérieur ou à travers la pars plana, sans rencontrer la barrière hémato-rétinienne (Hughes *et al.*, 2005) (1) (fig. 1).

Les médicaments peuvent aussi pénétrer à travers la sclère par diffusion latérale, suivie par la traversée de la membrane de Bruch et de l'EP. À un moindre degré, la médication peut être absorbée par la circulation systémique, soit à travers les vaisseaux conjonctivaux, soit à travers le canal nasolacrimal et obtenir ainsi un accès vers les vaisseaux rétinien.

Les médicaments administrés par voie topique peuvent atteindre le segment postérieur par voie transcornéenne ou transconjonctivale (Urtili, 2006 ; Chiou *et al.*, 1982 ; Ahmed *et al.*, 1985 ; Geroski *et al.*, 2000) (2-5). La pénétration transcornéenne comporte la traversée de la barrière de l'épithélium cornéen puis la chambre antérieure puis ensuite le cristallin ou la racine de l'iris.

La voie d'accès trans-sclérale et transconjonctivale comporte la traversée de la sclère, de la choroïde, de la choriocapillaire et de l'épithélium pigmentaire jusqu'à la rétine ou indirectement dans l'espace rétrobulbaire et la tête du nerf optique (Ahmed *et al.*, 1985) (4).

Voie transcornéenne

La cornée est un tissu unique qui comporte une phase aqueuse (le stroma) qui se trouve entre deux couches lipidiques (épithélium et endothélium). De ce fait, une médication qui serait à la fois hydrophobique et hydrophilique peut pénétrer les tissus cornéens librement. Si une médication est un composé uniquement polaire

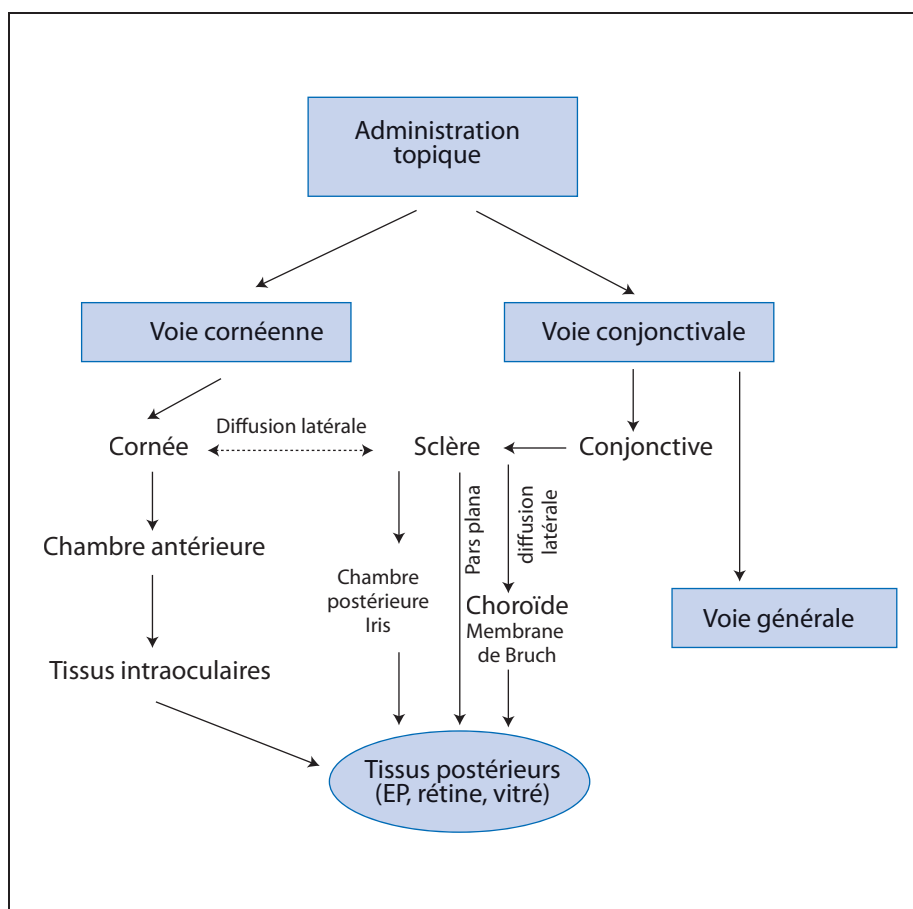


Fig. 1 – Schéma du transport oculaire de médicaments topiques. (Hugues *et al.*, 2005) (1).

ou uniquement non polaire, il ne pourra pas pénétrer la cornée effectivement.

La barrière cornéenne est formée après maturation des cellules épithéliales. Les cellules cornéennes épithéliales apicales comportent des jonctions étanches qui limitent la traversée paracellulaire.

De ce fait, les médicaments lipophiliques ont une possibilité de traverser la cornée, supérieure aux molécules hydrophiles. Du fait de l'étanchéité de la couche épithéliale cornéenne, la traversée cornéenne est la voie essentielle depuis le liquide lacrymal vers l'humeur aqueuse. La quantité de médication qui pénètre ne dépend pas du volume de la goutte instillée dès qu'elle dépasse 10 μL (Maurice, 2002) (6).

La concentration maximale dans l'humeur aqueuse survient une demi-heure à trois heures après instillation et il existe une dilution $\times 150\ 000$ de la goutte instillée pour une médication hydrophile et une dilution de $\times 1\ 500$ pour une médication lipophile (Maurice, 2002) (6).

Voie trans-sclérale ou voie conjonctivale

La sclérotique présente une surface étendue et accessible avec un haut degré d'hydratation qui la rend conductive aux substances solubles dans l'eau. Elle est relativement pauvre en cellules.

De plus, la sclérotique possède peu d'enzymes protéolytiques ou de sites récepteurs aux protéines qui pourraient dégrader ou emprisonner les drogues. La perméabilité sclérale ne semble pas diminuer d'une manière notable avec l'âge (Olsen *et al.*, 1995) (7).

Le blocage mécanique de la surface cornéenne a peu d'effet sur la pénétration des médicaments vers les tissus postérieurs, suggérant que la route trans-sclérale et trans-conjonctivale est beaucoup plus importante pour l'administration de médicaments vers le segment postérieur.

L'injection sous-conjonctivale de traceurs lipophobes entraîne une diminution $\times 100\ 000$ de leur concentration dans le vitré et dans la rétine. Pour un traceur très lipophile, ces quantités seront dix fois plus grandes (Maurice, 2002) (6).

Nouvelles thérapeutiques topiques pour les affections rétinienne et choroïdiennes

Plusieurs thérapeutiques topiques nouvelles pour les affections rétinienne et choroïdiennes sont actuellement en développement.

– TargeGen 801 VEGF Receptor/src Kinase Inhibitor

Le TargeGen 801 VEGF Receptor/src Kinase Inhibitor agit sur les récepteurs du VEGF et du PDGF et de la famille src/kinase, entraînant des effets anti-perméabilité, anti-angiogéniques et anti-inflammatoires. Les données pharmaco-dynamiques ont montré que ces médications traversent l'œil d'avant en arrière, par voie trans-sclérale. Les drogues sont délivrées comme des pro-drogues, avec un poids moléculaire de 581, qui sont ensuite converties en un agent actif d'un poids moléculaire de 476.

Une étude de phase I a été achevée chez 42 volontaires sains à qui on administrait des doses élevées ou faible de TG100801, deux fois par jour pendant quatorze jours. Cette drogue a été bien tolérée à ces deux doses. Une étude de phase II a été initiée chez des patients ayant une néovascularisation choroïdienne due à la DMLA. Alors que certains bénéfices cliniques étaient observés, l'étude a dû être arrêtée en raison de l'apparition de dépôts cornéens. Même si le devenir de cette médication reste incertain, des composés de nouvelle génération sont actuellement en cours de développement (n'est pas encore publié).

– ATG3 (CoMentis) Non selective nAChR Antagonist

L'acétylcholine induit des proliférations des cellules endothéliales et des migrations et induit une angiogenèse *in vivo*, augmentée par l'hypoxie et interdépendante avec la voie des VEGF et FGF.

La mécamylamine est une petite molécule non sélective, puissante antagoniste de nAChR avec un poids moléculaire de 167,29. Cette molécule pénètre dans la rétine et la choroïde après administration par voie topique, apparemment par voie trans-sclérale et transconjonctivale (n'est pas encore publié). Une phase 2, randomisée, à double insu, contrôlée avec placebo, d'étude clinique avec 330 patients avec néovascularisation de la DMLA est actuellement en cours.

– Ocucure OC-10X

L'Ocucure OC-10X est un agent non toxique ciblé sur les vaisseaux avec inhibition sélective des tubulines et un poids moléculaire de 300. Le mécanisme de son action est une inhibition sélective des tubulines avec une activité anti-

angiogénique et anti-angiolytique. OC-10X est lipidosoluble et, de ce fait, traverse la cornée humaine. Elle permet des concentrations thérapeutiques au niveau de la rétine et de la choroïde. Son mécanisme d'action pourrait être utile pour des thérapeutiques combinées (n'est pas encore publié).

– Othera OT-551

Othera OT-551 est une petite molécule pro-droque qui se transforme en TEMPOL (ou 4-hydroxy-2,2,6,6-tétraméthylpiperidine-n-oxyl) hydroxylamine. Ses multiples modes d'action comportent des propriétés anti-oxydantes, anti-angiogéniques et anti-inflammatoires.

Elles suppriment les altérations photo-oxydatives au niveau de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs et elles diminuent la surexpression de NF-kB provoquée par les maladies. Elle diminue aussi l'angiogenèse stimulée par le VEGF et d'autres facteurs et elle a une action synergique avec le ranibizumab.

Othera OT-551 pénètre à travers la cornée et la sclère et se distribue à la rétine. Des études cliniques de phase II sont actuellement en cours pour l'atrophie géographique, la DMLA exsudative et la cataracte. L'étude de phase II pour l'atrophie géographique, cependant, n'a pas montré actuellement assez de succès pour permettre la continuation de l'étude (Ni *et al.*, 2009) (8).

– Pazopanib

Pazopanib (GW786034) est un récepteur puissant de l'inhibiteur de la tyrosine kinase contre les récepteurs de VEGF 1, 2 et 3 ; contre les récepteurs alpha et bêta du PDGF ; et contre les facteurs récepteurs des cellules souches (c-kit) (Kumar *et al.*, 2007) (9). Cette molécule est actuellement en développement clinique par GaxoSmithKline pour le traitement de la DMLA par voie topique. Le pazopanib a mis en évidence une activité significative dans des modèles précliniques de néovascularisation oculaire et d'angiogenèse tumorale.

Une étude de phase I chez des volontaires sains a été mise en œuvre ainsi qu'une étude de phase II sur 28 jours, sur 70 patients porteurs de néovascularisation choroïdienne de la DMLA. Dans l'étude de phase II, les patients étaient traités par des gouttes de pazopanib à 5 mg/mL une fois par jour ou 5 mg/mL trois fois par jour ou encore 2 mg/mL trois fois par jours pendant 28 jours. Les résultats ne sont pas encore publiés mais sembleraient favorables. Une étude de phase III

pour la DMLA exsudative est prévue pour 2010 ou 2011.

Iontophorèse pour l'administration des drogues

De multiples techniques d'amélioration, chimiques et physiques, ont été mises en œuvre pour essayer de compromettre la barrière épithéliale mais seulement d'une manière réversible.

L'iontophorèse oculaire a été d'abord proposée dès 1908 par un chercheur allemand nommé Wirtz. L'iontophorèse comporte l'application d'un faible potentiel électrique pour maintenir un courant constant, ce qui permet une administration contrôlée des médicaments (Wirtz, 1908) (10).

La quantité de médication délivrée est directement proportionnelle à la quantité de charge électrique. Le principe électrique de base est que des ions chargés inversement s'attirent et que les ions de même charge se repoussent. Les substances ionisées sont dirigées vers le tissu par électro-répulsion, soit au niveau de l'anode (pour les drogues positives), soit au niveau de la cathode (pour les drogues chargées négativement) (Guy, 2000) (11). Cette interaction ionique électrique, aussi appelée effet Nernst-Planck, est le contributeur le plus actif à l'augmentation de flux des petites particules ioniques.

D'autres avantages de cette technique comportent l'amélioration du temps de début et un arrêt plus rapide de telle sorte que, dès que le courant est interrompu, il n'y a plus de transport supplémentaire. De plus, le profil d'administration peut être adapté selon les nécessités de la thérapeutique, en particulier si une administration continue ou pulsatile est souhaitée.

Les électro-migrations des molécules dépendent de la concentration de la drogue, de l'importance du courant électrique et des valeurs du PH.

Plusieurs investigateurs ont conduit des études cliniques utilisant la iontophorèse trans-sclérale pour un corticostéroïde anti-inflammatoire, l'hémisuccinate de méthylprednisolone ou Solumédrol™. Halhal *et al.* ont présenté des résultats dans une étude chez des patients ayant un rejet aigu de greffe cornéenne (Halhal *et al.*, 2003) (12). Les traitements iontophorétiques de méthylprednisolone, utilisant 1,5 mA (3 mA/cm²) pendant 4 minutes, ont été effectués une fois par jour pendant trois jours consécutifs, sans nécessiter d'anesthésie. Parmi les yeux traités, 88 % ont obtenu une réversion complète du processus de rejet sans effet adverse significatif.

Administration de drogues péri-oculaires (sous-ténonienne et juxtasclérale)

La méthode de dépôt juxtascléral postérieur permet de délivrer des drogues dans l'espace sous-ténonien, au contact direct de la sclère et au voisinage de la région maculaire. Cette méthode évite le risque de toute altération intra-oculaire ou d'endophtalmie, qui pourrait être envisagée en cas d'injection intravitréenne.

De même que dans les injections sous-conjonctivales, il y a cependant un risque accru d'exposition systémique à la médication en raison du contact avec les tissus orbitaires, bien que ce passage systémique reste infiniment moindre qu'après une administration topique ou par voie systémique.

– *Sub-Tenon Triamcinolone Acétonide*. L'administration sous-ténonienne d'acétonide de triamcinolone est fréquemment utilisée en clinique ophtalmologique. Cette méthode vise deux objectifs importants.

1) Elle permet de délivrer spécifiquement la médication au site d'activité désiré en évitant la plupart des effets secondaires systémiques qui pourraient être secondaires à l'absorption par voie générale.

2) La drogue est libérée lentement tant qu'elle est dans le compartiment fermé sous-ténonien. Le niveau de présence locale tissulaire de la drogue reste ainsi constant pendant une durée de temps relativement longue. La médication peut être délivrée avec diverses méthodes, par exemple avec une canule vers l'espace sous-ténonien postérieur ou vers le plancher orbitaire.

Cette méthode d'administration peut entraîner une élévation de pression intra-oculaire et une accentuation de la cataracte ; cependant ce risque apparaît relativement faible (Byun *et al.*, 2009) (13).

La triamcinolone sous-ténonienne a été montrée comme efficace dans le traitement de cas sélectionnés et d'œdèmes maculaires diabétiques réfractaires et non répondeurs pour la photocoagulation laser (Bakri *et al.*, 2005) (14). Cette thérapeutique a aussi été utilisée dans le traitement des uvéites intermédiaires (Venkatesh *et al.*, 2007) (15) et dans d'autres étiologies d'œdèmes maculaires réfractaires.

– *Acétate d'anécortave*.

L'acétate d'anécortave (Retaane®, Alcon) a été formulé après ablation d'un groupe de bêta 11hydroxyl et l'addition d'un groupe 21-acétate sur stéroïdes typiques.

Le but était initialement de maintenir le bénéfice thérapeutique des stéroïdes et d'éliminer le risque des autres effets secondaires oculaires liés aux stéroïdes et en particulier glaucome et cataracte.

L'anécortave inhibe la prolifération vasculaire en diminuant l'expression extracellulaire de protéase et en inhibant les migrations des cellules endothéliales. Elle est administrée comme un dépôt postérieur juxtascéral de 15 mg/0,5 mL tous les six mois, utilisant une canule de 19 gauge, courbe de 56°, en arrière du pôle postérieur.

Des études cliniques de l'anécortave dans la DMLA exsudative et dans le glaucome à angle ouvert ont été interrompues puisque l'étude n'a pas réussi à montrer une efficacité au cours des études de phase III, après avoir montré un bon résultat dans les études de phase II (Russel *et al.*, 2007) (16).

Injections intravitréennes

Les injections intravitréennes ont une longue histoire d'utilisation clinique en ophtalmologie. Cette méthode permet une concentration maximale de drogue à l'intérieur de la cavité vitrénne avec un minimum de passage systémique. Utilisée initialement pour des agents antibiotiques pour traiter des endophtalmies ou des rétinites, cette méthode a été utilisée plus tard avec des stéroïdes dans le but de traiter l'œdème maculaire de diverses étiologies.

Cette méthode est actuellement largement utilisée pour le traitement de la DMLA exsudative de même que pour les œdèmes maculaires secondaires aux occlusions veineuses rétinienne et au diabète.

L'introduction de l'aiguille à travers la sclère peut, certes, être la porte d'entrée de bactéries à l'intérieur de l'œil. La survenue de l'endophtalmie bactérienne ne semble cependant pas aussi fréquente que prévue initialement. Les études cliniques à grande échelle ont montré un taux particulièrement bas d'endophtalmie après des injections intravitréennes (0,09 % pour le ranibizumab intravitréen), en utilisant l'application locale de providone-iodine, d'un blépharostat stérile et une anesthésie topique (Bhavsar *et al.*, 2009) (17).

D'autres auteurs ont signalé des taux particulièrement bas d'endophtalmie post-injection (environ 2 % dans l'étude Marina*, environ 1,4 % dans

l'étude Anchor*) (Rosenfeld *et al.*, 2006 : Brown *et al.*, 2006) (18-19).

D'autres effets secondaires publiés dans des études à grande échelle sont la survenue de déchirures rétinienne (0,4 % dans l'étude Marina), de décollements rhéomatogènes de la rétine (0,4 % dans l'étude Marina, 0,7 % dans l'étude Anchor), d'hémorragies vitréennes (environ 0,8 % dans les deux études) et d'altérations du cristallin (0,4 % dans l'étude Marina).

Une autre complication transitoire est la survenue d'une réaction inflammatoire ainsi qu'une élévation temporaire de la pression intraoculaire.

Implants intravitréens

Une autre méthode d'administration des drogues vers le segment postérieur de l'œil est l'utilisation d'implants qui permettent une libération de quantité contrôlée de drogue dans le temps (implant à libération prolongée).

Parmi ceux-ci, l'implant de ganciclovir (Vitrasert*) a été le premier à être approuvé par la FDA en 1996, pour le traitement de la rétinite à cytomégalovirus. Ultérieurement, en utilisant la même technologie et avec de l'acétonide fluocinolone, l'implant Rétisert* a été approuvé en 2005 par la FDA pour le traitement des uvéites (fig. 2).

L'implant Ozurdex®, qui est biodégradable et contient de la dexaméthasone, a été approuvé par la FDA en 2009 pour le traitement de l'œdème maculaire lié aux occlusions veineuses rétinienne.

En ce qui concerne l'implant Illuvien* contenant de la fluocinolone, les études en clinique sont terminées pour l'œdème maculaire diabétique et il est actuellement en cours d'évaluation par la FDA.

D'autres implants sont encore en cours de développement ou en cours de test dans des études cliniques, y compris en particulier l'implant I-vation* contenant de l'acétonide triamcinolone, l'implant Neurotech* avec une technologie de cellules encapsulées et qui contient un facteur neurotrophique ciliaire ainsi que l'implant biodégradable de brimonidine*.

– Vitrasert* (Bausch et Lomb)

L'implant de ganciclovir a un cœur médicamenteux entouré de deux membranes dont l'une est perméable (alcool polyvinyle) et l'autre imperméable (acétate d'éthylène vinyle). La membrane

imperméable est discontinuée à la partie postérieure de l'implant et libère la drogue en anneaux circulaires. Cette structure est similaire à celle de l'implant de Rétisert*.

L'insertion d'implants de ganciclovir et de fluocinolone nécessite une incision chirurgicale de 5,5 et de 3,5 mm respectivement au niveau de la pars plana, ces deux implants sont suturés à la paroi oculaire. Aucun d'entre eux n'est biodégradable.

La libération locale de ganciclovir avec cet implant a été démontrée comme plus effective pour libérer la drogue dans le vitré que lors de l'administration par voie intraveineuse. Les études cliniques ont montré que la durée moyenne de réactivation de la rétinite à cytomégalovirus était de 210 jours pour les yeux traités avec un implant, comparée à 70 jours pour les yeux traités par le ganciclovir intraveineux. Cette différence dans les quantités de médication est remarquable et démontre toute la puissance d'une thérapie locale. Par exemple, en traitant un patient de 70 kg, l'implant de ganciclovir, qui contient 5 mg de ganciclovir, durera en moyenne huit mois et obtiendra un niveau de présence intravitréenne de la médication de 4 µg/mL (Hughes *et al.*, 2005) (1). Pour le même traitement pendant huit mois, il serait nécessaire d'administrer 100 000 mg de la médication par voie intraveineuse pour contrôler l'infection (en supposant que les doses d'induction de 5 mg/kg, deux fois par jour pendant 4 semaines, permettront d'obtenir une quiescence suivie pendant 6 semaines par un traitement de maintenance de 5 mg/kg 1 fois par jour et avec des récurrences nécessitant une reprise du traitement et une reprise du cycle de 4 semaines d'induction suivi par 6 semaines de maintenance).

En outre, le traitement par voie intraveineuse permet d'obtenir un niveau intravitréen de la médication de seulement 1 µg/mL (Urtili, 2006) (2).

Ainsi, avec une quantité de médication 20 000 fois plus grande, le niveau de ganciclovir obtenu dans le vitré par les injections intraveineuses reste quatre fois plus faible que celui obtenu avec l'implant réservoir. Ces différences dans les niveaux de médication peuvent aussi être essentielles pour obtenir l'efficacité de différents autres médicaments (Kuppermann *et al.*, 1993 ; Martin *et al.*, 1994) (20-21).

– Implant Rétisert* d'acétonide fluocinolone

En 2005, la FDA a approuvé l'implant intraoculaire contenant de l'acétonide fluocinolone

(Rétisert*, Bausch et Lomb, Rochester, NY, États-Unis) pour le traitement des uvéites non infectieuses chroniques atteignant le segment postérieur de l'œil.

Le Rétisert* est implanté dans l'œil par une technique chirurgicale comportant une incision de 3,5 mm à travers la pars plana et une suture de l'implant à la paroi. L'implant est non biodégradable (fig. 2).

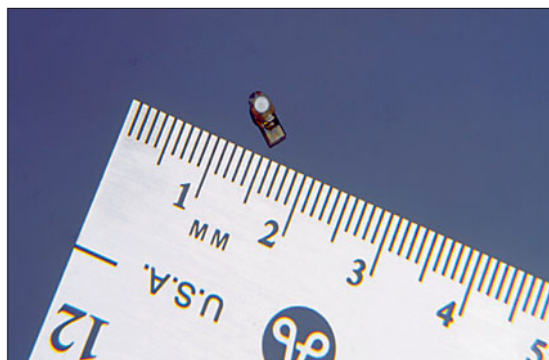


Fig. 2 – Implant Rétisert*.

L'implant de fluocinolone a aussi été étudié dans une étude clinique, multicentrique, randomisée et contrôlée pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Les patients dans cette étude ont été randomisés de 2,1 pour recevoir, soit 0,59 mg d'implant de fluocinolone, soit le traitement habituel, défini comme le traitement laser répété ou l'observation.

Pearson *et al.* ont publié une étude à 36 mois, montrant que l'implant entraîne une régression de l'œdème au centre de la région maculaire et une amélioration de 3 lignes ou plus d'acuité visuelle dans une proportion significative des yeux étudiés (n = 197). À 36 mois, il n'y avait plus d'œdème visible dans 58 % des yeux implantés comparés à 30 % des yeux qui avaient reçu le traitement classique (p < 0,001). Une amélioration d'acuité visuelle de 3 lignes ou plus était observée dans les yeux implantés (28 vs 15 %, p < 0,05) (Pearson *et al.*, 2006) (22).

Les effets secondaires les plus fréquemment observés dans les yeux implantés ont été le développement d'une cataracte nécessitant la chirurgie ou une élévation de la pression intraoculaire. Parmi les yeux phaqes implantés, 95 % ont eu une intervention de chirurgie de cataracte et 35 % ont eu une élévation de la pression intraoculaire. Une intervention chirurgicale anti-glaucomeuse a été nécessaire dans 28 % des yeux implantés et une ex-plantation a dû être

pratiquée dans 5 % des yeux pour contrôler la pression intra-oculaire.

– Implant Illuvien* (Alimera)

Un deuxième implant à libération prolongée d'acétone fluocinolone a été développé. Cet implant injectable (Alimera Sciences Inc., Alpharetta, Ga./pSivida, Watertown, Mass., États-Unis) ne nécessite pas de suture et peut être inséré au cabinet de l'ophtalmologiste. Cette médication est injectée à travers une aiguille de 25 gauge et flotte librement dans la cavité vitréenne, se fixant habituellement à la partie inférieure de la base du vitré (fig. 3-4). L'implant Illuvien* n'est pas biodégradable et contient environ la moitié de quantité d'acétonide fluocinolone de l'implant Rétisert*.

Deux études de phase III pour évaluer cet implant chez des patients porteurs d'un œdème maculaire diabétique ont récemment été achevées. L'étude FAME (*Fluocinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema*) a enrôlé 256 patients aux États-Unis, au Canada, en Europe et en Inde, et évalué deux doses de fluocinolone (0,2 et 0,5 µg par jour) comparées à un traitement standard.



Fig. 3 – Système de type I-vation*.



Fig. 4 – Taille comparative des implants Illuvien*, Rétisert* et Vitrasert*.

Les résultats à deux ans (efficacité et sécurité) publiés en décembre 2009 ont montré les données suivantes : 1) étude d'efficacité A : 26,8 % des sujets traités avec la dose faible et 26 % de ceux recevant une dose élevée ont eu une amélioration de 3 lignes d'acuité visuelle à 2 ans ; 2) test d'efficacité B : 30,6 et 31,2 % des sujets dans les groupes de faible et de forte dose respectivement, ont eu une amélioration de l'acuité visuelle ; 3) sécurité : le pourcentage des yeux présentant une élévation de pression intra-oculaire de plus de 30 mm de Hg à un moment de l'étude a été de 16,3 % dans le groupe de faible dose et de 21,6 % dans le groupe de forte dose. Une trabéculéctomie chirurgicale a été effectuée chez 2,1 % du groupe faible dose et 5,1 % dans le groupe forte dose au cours des 24 premiers mois. La compagnie propose de soumettre une application à la FDA pour l'approbation de l'utilisation de la médication à faible dose chez les patients avec un œdème maculaire diabétique (pSivida Corporation, 2009) (23).

– Implant biodégradable de dexaméthasone Ozurdex® (Allergan)

L'implant Ozurdex® de dexaméthasone contient de la dexaméthasone 350 ou 700 µg et un acide polylactico-glycolique, avec un copolymère biodégradable. Cet implant s'hydrolyse en acide lactique et glycolique et l'acide lactique produit est métabolisé en H₂O et CO₂. L'acide glycolique est soit excrété, soit converti enzymatiquement en d'autres espèces métaboliques.

L'implant Ozurdex® est inséré au cabinet du praticien avec un injecteur de 22 gauge (fig. 5). L'implant Ozurdex® flotte librement dans la cavité vitréenne et habituellement se fixe de lui-même à la partie inférieure de la base du vitré. À la différence des autres implants qui, même lorsqu'ils sont vidés de la médication, laissent un squelette permanent dans l'œil, l'implant subit une dégradation totale dans l'œil une fois que la libération de la médication est complète (fig. 6).

Deux doses de dexaméthasone dans le système de délivrance d'une médication biodégradable ont été évaluées pendant une étude clinique randomisée multicentrique de phase II. Cette phase II a utilisé une incision chirurgicale pour insérer l'implant d'Ozurdex® alors que l'étude de phase III a utilisé une version plus longue, plus fine.

Au cours de la phase II, les 315 patients avaient un œdème maculaire persistant dû à une rétinopathie diabétique (n = 172), une occlusion veineuse (n = 102), un syndrome d'Irvine-Gass (n = 27),

ou une uvéite (n = 14). Pour chaque patient, un œil a été randomisé, soit pour le traitement avec une dose à 350 µg de dexaméthasone, soit par une dose de 700 µg ou soumis à simple observation. Chacun des implants était inséré dans la cavité vitréenne à travers une petite incision par pars plana.

L'implantation avec l'Ozurdex® dans cette phase II a permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle avec un progrès de 2 à 3 lignes ou plus, à 90 et 180 jours comparés avec l'observation (p < 0,025).

Les pourcentages de patients qui ont gagné 2 lignes ou plus d'acuité visuelle à 180 jours après

implantation étaient de 32,4 % dans le groupe de 700 µg, 24,3 % dans le groupe de 350 µg, et de 21 % dans le groupe d'observation (p = 0,06). Les pourcentages de patients qui ont gagné 3 lignes ou plus d'acuité visuelle à 180 jours après implantation était de 18,1 % dans le groupe de 700 µg, de 14,6 % dans le groupe de 350 µg et de 7,6 % dans le groupe d'observation (p = 0,02). Les progrès d'acuité visuelle obtenus avec le groupe de 700 µg étaient persistants à la date du 90^e jour.

En outre, au terme de l'étude, 2 % des patients qui ont été implantés par l'Ozurdex® (aussi bien 350 qu'à 700 µg) ont eu une élévation de pression intra-oculaire de 10 mm de Hg ou plus par rapport au point de départ comparé à 1 % des

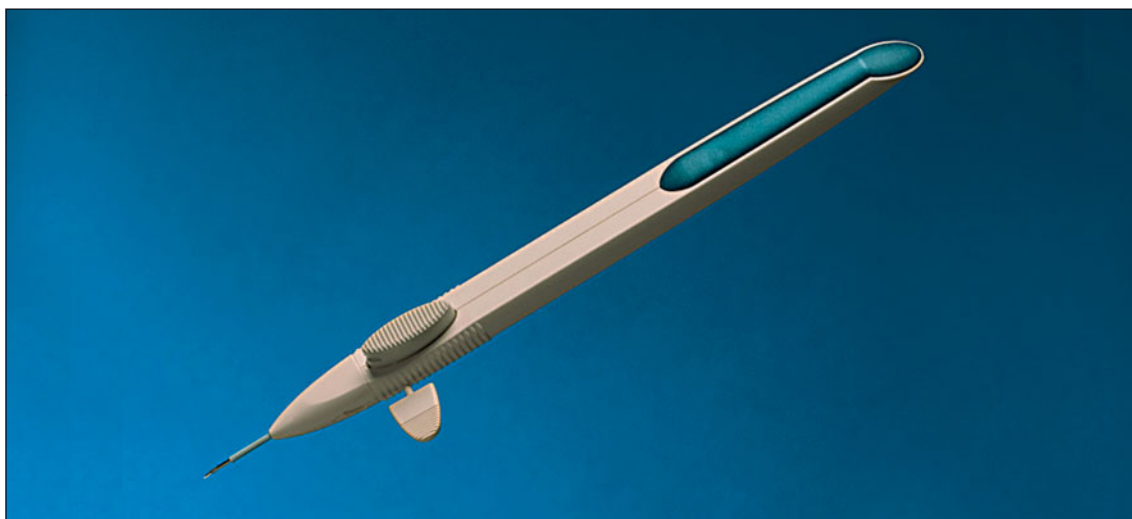


Fig. 5 – Implant de dexaméthasone Ozurdex®.

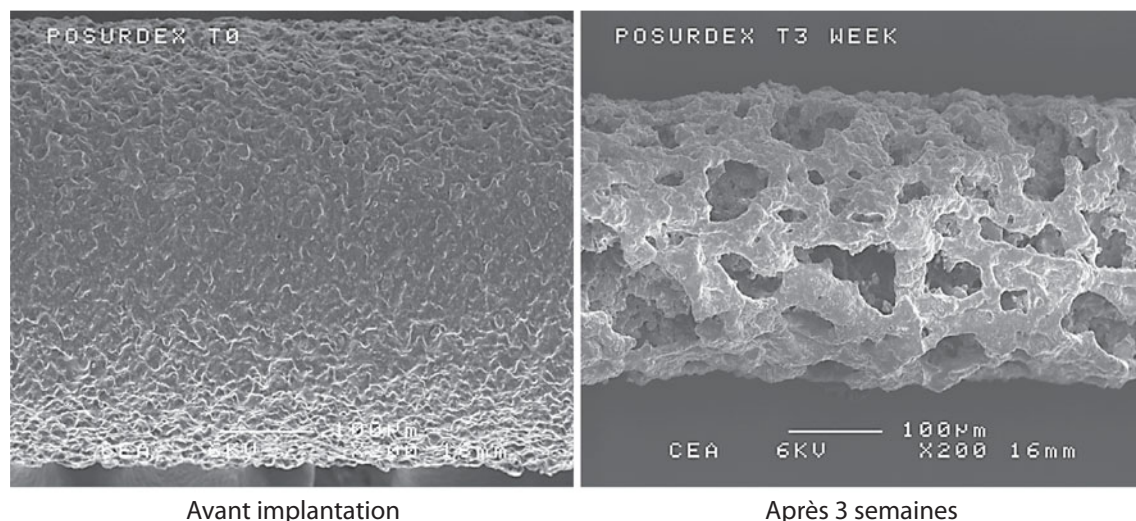


Fig. 6 – Biodégradation de la matrice polymère de l'implant Ozurdex®.

patients du groupe observé. Tous les patients ont été traités avec succès médicalement par des instillations topiques. Une cataracte a été présente dans 15 % du groupe à 350 µg, dans 17,8 % du groupe à 700 µg et dans 12,4 % du groupe observé ($p < 0,001$ vs observation) (Kuppermann *et al.*, 2007) (24).

Après les résultats satisfaisants de cette étude de phase II, plusieurs études cliniques supplémentaires évaluant l'implant d'Ozurdex® ont été mises en œuvre.

Deux études de phase III ont enrôlé plus de 1 209 patients et ont été achevées pour évaluer l'Ozurdex® en traitement de l'œdème maculaire lié aux occlusions veineuses rétinienne. Au vu des résultats de cette étude, la FDA a approuvé l'implant Ozurdex® pour le traitement de l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétinienne en juin 2009.

Dans cette étude, où les 2/3 des patients avaient une occlusion de branche veineuse et 1/3 une occlusion de la veine centrale de la rétine, les patients ont été randomisés en un des trois groupes : Ozurdex® 700 µg ; Ozurdex® 350 µg ; observation. Les patients ont été suivis pendant six mois.

À l'examen du sixième mois, les patients ont reçu un second implant si l'acuité visuelle était inférieure à 20/20 ou si l'épaisseur centrale de la rétine était supérieure à 250 µm. Le test primaire d'efficacité à la fin de l'étude était le temps nécessaire pour obtenir une amélioration de 15 lettres dans la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA). L'acuité visuelle moyenne avant traitement était de 20/80, l'épaisseur rétinienne centrale moyenne était de plus de 500 µm dans chacun des trois groupes d'études.

Les résultats ont montré que les variations moyennes d'acuité visuelle étaient à leur maximum au 60^e jour et diminuaient progressivement jusqu'au 180^e jour dans chacun des trois groupes. À ce stade, 41 % des patients traités ont gagné 3 lignes ou plus d'acuité visuelle, comparés à 23 % pour les patients du groupe Sham.

Environ 20 % des patients dans l'ensemble ont nécessité un seul traitement pour obtenir une acuité visuelle de 20/25 ou mieux et une épaisseur centrale de la rétine de 250 µm à l'examen à la fin de la première année.

Les patients recevant un implant Sham, qui ont reçu un nouvel implant d'Ozurdex® au 6^e mois, au cours de la phase d'extension open-label de l'étude ont aussi obtenu un bénéfice mais

pas aussi important que ceux qui avaient reçu l'implant Ozurdex® dès le début de l'étude.

Une élévation de pression intra-oculaire ≥ 25 mmHg est survenue chez 1,2 % des patients dans le groupe 700 µg, 1,3 % des patients dans le groupe 350 µg et 0,8 % dans le groupe Sham. Dans tous les groupes, l'élévation de pression était à son maximum au 60^e jour et retournait aux valeurs de base au 180^e jour. Tous les patients ont été traités médicalement ou par simple observation, excepté pour cinq qui ont nécessité une intervention de chirurgie filtrante (deux d'entre eux avaient un glaucome néovasculaire). Le taux de progression de cataracte n'était pas différent d'une manière significative entre chacun des groupes (7 % dans le groupe 700 µg, 4 % dans le groupe 350 µg et 5 % dans le groupe Sham).

En outre, une étude de phase III pour évaluer l'implant Ozurdex® pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique a terminé la phase d'inclusion et est actuellement dans la phase de surveillance.

De plus, une étude évaluant l'Ozurdex® en combinaison avec Lucentis® pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne de la DMLA a été achevée et a montré que l'addition d'Ozurdex® retarde d'une manière significative la nécessité d'injections intravitréennes de ranibizumab, basée sur la méthode de Kaplan-Meier ($p = 0,016$).

L'intervalle sans injection a été de 12 semaines avec le groupe Ozurdex® versus 8 semaines pour le groupe contrôle, sur six mois. Le risque relatif de ne pas nécessiter d'injection supplémentaire de ranibizumab a été de 3,28 (dexaméthasone implant versus Sham, $p = 0,048$).

Des différences significatives ont été relevées entre les groupes en termes d'acuité visuelle ou d'amélioration d'épaisseur rétinienne. À tous les stades de l'étude, moins de patients randomisés avec Ozurdex® ont nécessité une injection supplémentaire de ranibizumab comparés aux patients qui n'avaient pas reçu d'Ozurdex®.

Les événements secondaires défavorables liés au traitement ont été les mêmes dans chacun des deux groupes, excepté pour l'élévation de pression intra-oculaire (9,9 vs 3,4 %) et les hémorragies conjonctivales (6,6 vs 0,8 %) entre les groupes dexaméthasone et groupes contrôles ($p \leq 0,044$).

Une nouvelle évaluation de l'implant Ozurdex® pour le traitement des uvéites postérieures a

aussi été achevée. Cette étude a mis en évidence que la proportion de patients porteurs d'une uvéite postérieure et présentant une résolution du trouble vitréen à la 8^e semaine est plus élevée d'une manière significative chez les patients ayant reçu l'Ozurdex® (46,8 % dans le groupe 700 µg et 35,5 % dans le groupe 350 µg) par rapport au groupe Sham (11,8 %) ($p < 0,001$). Ce bénéfice du traitement a persisté jusqu'à la visite finale la 26^e semaine.

La proportion de patients qui ont eu une amélioration d'au moins 15 lettres à partir de la mesure de base était aussi plus grande dans le groupe Ozurdex® que dans le groupe Sham après toutes les visites de l'étude : 42,9 % pour Ozurdex® 700 µg, 39,5 % pour Ozurdex® 350 µg et 6,6 % pour le groupe Sham au moment du contrôle final ($p < 0,001$).

Dans l'ensemble, l'implant Ozurdex® 700 µg a montré une meilleure efficacité que l'implant Ozurdex® 350 µg. Le pourcentage de patients avec une élévation de pression intra-oculaire ≥ 25 mmHg a atteint 7,1 % pour Ozurdex® 700 µg, 8,7 % pour Ozurdex® 350 µg et 4,2 % pour le groupe Sham, sans différence significative pour chacun des groupes à chaque étude, à chaque visite.

Les cataractes sous-capsulaires ont été signalées comme des événements secondaires dans 11/76 patients avec implant Ozurdex® 700 µg, 10/74 patients avec implant Ozurdex® 350 µg et 8/75 patients du groupe Sham ($p = 0,769$).

– Implant I-variation* (Sur Modics)

Cet implant a une forme hélicoïdale et est implanté à travers une incision de 25 gauge après incision conjonctivale. La surface de délivrance de la drogue est augmentée par cette structure hélicoïdale. Ce système a une fixation spontanée sur la sclère et peut être extrait facilement (fig. 7).

Cet implant est non biodégradable. Le polymère de Sur Modics permet une libération spontanée de la drogue. Cet implant contient un acétonide triamcinolone comme agent thérapeutique. L'étude prospective randomisée et à double insu dénommée STRIDE (*Sustained Triamcinolone Release for Inhibition of Diabetic Macular Edema*) a évalué la sécurité, la tolérance de l'implant I-variation* (Sur Modics, Irvin, California, États-Unis) chez 30 patients. Au cours de cette étude, les patients ont été randomisés entre deux implants à libération rapide ou à libération lente. Chacun d'entre eux contenant 325 µg de triamcinolone. À l'examen au 6^e mois, la proportion

de patients avec une acuité visuelle d'au moins 70 lettres ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) dans l'œil étudié a augmenté de 14 à 46 % dans le groupe à libération lente et de 18 à 41 % dans le groupe à libération rapide. Un gain de plus de 15 lettres est survenu chez 8 % des patients dans le groupe à libération lente et chez 18 % des patients dans le groupe à libération rapide.

Les deux formulations d'implant ont été associées à une amélioration de l'épaisseur maculaire. Tous les yeux phaqes de l'étude ont développé un certain degré de cataracte. Une augmentation de pression intra-oculaire est survenue dans 50 % des yeux, quoique aucun n'ait nécessité de chirurgie pour son traitement. Des études ultérieures avec l'implant I-variation* sont actuellement suspendues.

– Implant biodégradable de brimonidine (Allergan)

Le tartrate de brimonidine a été étudié pour démontrer ses effets de neuroprotection sur le nerf optique et sur la rétine, dans des études précliniques.

Un implant de brimonidine contenant 200 à 400 mg de tartrate de brimonidine a été développé par Allergan, utilisant la même plateforme biodégradable que l'implant Ozurdex® avec la dexaméthasone.

Cet implant a été préparé pour libérer la médication sur six mois jusqu'à la dégradation du polymère, du polylactoglycolic acide en acide lactique et en oxyde de carbone pendant une période de quelques mois supplémentaires.

Plus de 120 patients avec une atrophie bilatérale géographique ont été enrôlés dans une étude de phase II et ont été injectés, soit avec l'implant soit par une méthode Sham et ensuite, réexaminés à six mois. Les résultats sont prévus pour la fin 2010.

– Technologie de cellules encapsulées (Neurotech)

Cette technologie de délivrance de médicaments utilise une approche tout à fait particulière. L'implant implanté chirurgicalement est suturé à la paroi oculaire et contient des cellules d'épithélium pigmentaire modifiées et placées dans une capsule immunologiquement protégée.

Les cellules de l'épithélium pigmentaire sont programmées pour produire des niveaux thérapeutiques de facteurs ciliaires neurotrophiques, un agent neuroprotecteur, pendant trois ans. Les cellules de l'EP, cependant, peuvent être programmées pour produire presque toutes les

molécules complexes y inclus le bévacizumab et le ranibizumab.

Cette technologie essaie de résoudre le problème essentiel de la délivrance de médication à long terme de molécules particulièrement complexes et comment obtenir une stabilité des protéines au long cours ainsi que celle des molécules complexes à la température physiologique intravitréenne de 37 °C.

Dans ce cas, en raison du fait que les cellules de l'épithélium pigmentaire ne produisent pas les molécules d'une manière continue, il n'a pas été possible d'obtenir une stabilité à long terme.

Une phase I d'étude pour les rétinites pigmentaires et une phase II pour l'atrophie géographique ont été actuellement achevées.

– Nanocrystals

Des nanoparticules sont des petites particules poreuses fabriquées à partir de cristaux photoniques chargés d'une drogue médicale. Les propriétés spectrales des cristaux photoniques (vides *versus* chargés de médication) permettent la surveillance *in vivo* de la persistance de la médication dans les cristaux.

La nanostructure permet un contrôle de la libération dans le temps. La dexaméthasone a été mise en évidence comme stable pendant des mois dans cette nanostructure. La libération de la médication entraîne une modification progressive de la couleur des cristaux. De larges molécules telles que VEGF Fab peuvent être aussi chargées dans ces cristaux.

Conclusion

En conclusion, de nombreuses maladies oculaires nécessitent toujours l'amélioration des solutions pharmacologiques. Une première génération de technologies pour administration de ces drogues existe et doit encore être améliorée. De futurs systèmes vont permettre d'allonger la durée d'administration des drogues et d'augmenter la spécificité des cibles.

Des implants réservoirs à libération prolongée ont actuellement permis un bon contrôle, à long terme, de certaines affections et peuvent avoir le potentiel de limiter les effets secondaires.

Des inserts biodégradables à action rapide avec potentiellement moins de substances actives ou d'effets secondaires risquent d'être moins efficaces pour contrôler l'affection que les actions à long terme. Différentes approches peuvent être

utilisées dans différentes maladies pour obtenir le maximum de bénéfices et le minimum de risques pour chacun de nos patients.

Références

- Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin JE, Wilson CG (2005) Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Adv Drug Deliv Rev* 57: 2010-32
- Urtti A (2006) Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 58: 1131-5
- Chiou GC, Watanabe K (1982) Drug delivery to the eye. *Pharmacol Ther* 17: 269-78
- Ahmed I, Patton TF (1985) Importance of the noncorneal absorption route in topical ophthalmic drug delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 584-7
- Geroski DH, Edelhauser HF (2000) Drug delivery for posterior segment eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 961-4
- Maurice DM (2002) Drug delivery to the posterior segment form drops" *Surv Ophthalmol* 47 (Suppl 1): S41-S52
- Olsen TW, Edelhauser HF, Lim JI, Geroski DH (1995) Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 1893-903
- Ni Z, Hui P (2009) Emerging pharmacologic therapies for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 223: 401-10
- Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, *et al.* (2007) Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 6: 2012-21
- Wirtz R (1908) Die ionentherapie in der augenheilkunde, *Klinische Monats-blätter für Augenheilkunde* 46: 543-9
- Guy J (2000) New therapies for optic neuropathies: development in experimental models. *Curr Opin Ophthalmol* 11: 421-9
- Halhal M, Renard G, Bejjani RA, Behar-Cohen F (2003) Corneal graft rejection and corticoid iontophoresis: 3 case reports. *J Fr Ophtalmol* 26: 391-5
- Byun YS, Park YH (2009) Complications and safety profile of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide. *J Ocul Pharmacol Ther* 25: 159-62
- Bakri SJ, Kaiser PK (2005) Posterior subtenon triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 139: 290-4
- Venkatesh P, Abhas Z, Garg S, Vohra R (2007) Prospective optical coherence tomographic evaluation of the efficacy of oral and posterior subtenon corticosteroids in patients with intermediate uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245: 59-67
- Russell SR, Hudson HL, Jerdan JA (2007) Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate for the treatment of exudative age-related macular degeneration--a review of clinical outcomes. *Surv Ophthalmol* 52 Suppl 1: S79-90
- Bhavsar AR, Googe JM Jr, Stockdale CR *et al.* (2009) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. *Arch Ophthalmic* 127: 1581-3
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, *et al.* (2006) MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355: 1419-31

19. Brown DM, Kaiser PK, Michels M (2006) ANCHOR Study Group. Ranibizumab vs verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355: 1432-44
20. Kuppermann BD, Quiceno JI, Flores-Aguilar M, *et al.* (1993) Intravitreal ganciclovir concentration after intravenous administration in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis: implications for therapy. *J Infect Dis* 168: 1506-9
21. Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, *et al.* (1994) Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A randomized controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 112: 1531-9
22. Pearson F, Levy B, Comstock T, and Fluocinolone Acetonide Implant Study Group (2006) Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant to Treat Diabetic Macular Edema: 3-Year Results of a Multi-Center Clinical Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: E-Abstract 5442
23. Form 8-K document submitted to the Securities and Exchange Commission (SEC) by pSivida Corporation (the company that makes the Iluvien implant) on December 23, 2009.
24. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, *et al.* (2007) Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 125: 309-17

Œdème maculaire diabétique

Francesco Bandello* – Maurizio Battaglia Parodi*
 Paolo Lanzetta** – Anat Loewenstein***
 Pascale Massin**** – Francesca Menchini**

Chapitre 6

RÉSUMÉ

L'œdème maculaire diabétique (OMD), défini comme un épaissement rétinien atteignant ou s'approchant du centre de la macula, est la cause de baisse de vision la plus fréquente chez les patients atteints de diabète sucré.

Au cours des dernières années, de nombreux moyens de diagnostic se sont avérés utiles pour la détection de cet œdème et pour sa surveillance.

D'autre part, plusieurs approches thérapeutiques peuvent maintenant être offertes aux patients sur la base des caractéristiques spécifiques de l'OMD.

Le but de ce chapitre est de décrire avec précision les caractéristiques cliniques et morphologiques de l'OMD et ses perspectives thérapeutiques.

La pathogénie et l'évolution de l'OMD requièrent une approche complexe avec une intervention multidisciplinaire à la fois sur le plan local et sur le plan général.

* * *

Introduction et définition

En dépit de l'amélioration progressive des méthodes de diagnostic et de dépistage ainsi que de l'efficacité actuellement prouvée du traitement par photocoagulation laser pour la prévention d'une perte de vision, la rétinopathie diabétique (RD) demeure la cause principale de cécité légale dans la population adulte et dans les régions industrialisées.

Les perspectives d'avenir ne sont pas encourageantes : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS-WHO) estime que plus de 180 millions de personnes dans le monde ont une maladie diabétique. Ce nombre devrait augmenter dans des proportions épidémiques au cours des vingt prochaines années, accentué par l'augmentation de la durée de vie, le mode de vie sédentaire et l'obésité (King *et al.* 1998) (1).

Bien que nos connaissances sur les stimuli et médiateurs biochimiques et hémodynamiques responsables des altérations microvasculaires chez les patients diabétiques, se soient progressivement améliorées et en dépit d'un nombre notable de preuves scientifiques qui justifient les recommandations actuelles de traitement pour la rétinopathie diabétique, cette affection demeure un *problème majeur de santé publique* avec des implications socio-économiques notables, affectant environ 50 % des patients diabétiques.

Les pertes de vision dues à la rétinopathie diabétique peuvent provenir de différents *mécanismes*. L'œdème maculaire et/ou la non-perfusion de capillaires rétiniens peuvent directement altérer l'acuité visuelle centrale.

Les néovascularisations, rétinienne et/ou pré-papillaire, au cours de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) peuvent entraîner une baisse

* Department of Ophthalmology, Scientific Institute San Raffaele, Milan, Italy

** Department of Ophthalmology, University of Udine, Udine, Italy

*** Department of Ophthalmology, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel

**** Service d'ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France

de vision sévère et souvent irréversible liée à des hémorragies vitréennes et/ou prérétiniennes et à un décollement rétinien par traction.

La cause la plus fréquente d'atteinte visuelle parmi les patients diabétiques, reste cependant l'œdème maculaire diabétique (OMD) qui est responsable d'environ trois quarts des cas de perte de vision même si les complications des RDP sont responsables d'un grand nombre de baisse d'acuité visuelle sévère.

La survenue d'un œdème maculaire n'est pas limitée aux patients diabétiques mais constitue en fait une réponse commune à un large spectre d'atteintes potentielles au cours d'un grand nombre de maladies rétinienne.

La prédilection de l'œdème pour la région maculaire est probablement secondaire à une susceptibilité plus grande de la macula au stress, à la fois ischémique et oxydatif, ainsi qu'à sa disposition anatomique particulière, par exemple l'adhérence intercellulaire ou l'absence de cellules de Muller dans la fovea.

La pathogénie de l'OMD est complexe et multifactorielle. Elle résulte essentiellement des altérations de la barrière hémato-rétinienne (BHR), entraînant l'accumulation de fluides et de macromolécules du sérum dans les espaces intercellulaires (Antonetti *et al.*, 1999) (2).

Une apoptose accélérée des péricytes et des cellules endothéliales, l'existence de capillaires acellulaires, l'épaississement de la membrane basale et l'occlusion des capillaires rétinien maculaires sont des mécanismes qui viennent tous contribuer aux altérations endothéliales et à l'altération de la barrière hémato-rétinienne interne.

Des variations significatives de l'incidence et de la prévalence de l'œdème maculaire diabétique ont été publiées dans différentes études épidémiologiques, dépendant du type de diabète (type I ou II), des modalités de traitement (insuline, agents hypoglycémiant par voie orale ou régime seulement), ainsi que de la durée moyenne de l'évolution de la maladie diabétique.

L'œdème maculaire diabétique peut se développer à tout stade de la rétinopathie diabétique mais il s'observe plus fréquemment lorsque la durée d'évolution du diabète et sa sévérité ont augmenté. Dans une étude épidémiologique (*Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy, WESDR*), le taux d'apparition de l'œdème maculaire diabétique, au bout de dix années, était de 20,1 % chez les patients porteurs d'un diabète de type I, 13,9 % et 25,4 % pour les

patients porteurs d'un diabète de type II selon qu'ils étaient respectivement traités ou non par l'insuline.

La prévalence de l'œdème maculaire diabétique augmente avec la sévérité de la rétinopathie diabétique : cette prévalence est environ de 3 % pour les yeux porteurs d'une rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) de gravité moyenne mais elle s'élève à 38 % dans les yeux présentant une rétinopathie diabétique non proliférante modérée ou sévère et atteint même 71 % pour les yeux porteurs d'une rétinopathie diabétique proliférante (RDP).

L'évolution spontanée de l'œdème maculaire diabétique est caractérisée par une augmentation lente de l'épaisseur rétinienne jusqu'à ce que le centre de la macula soit atteint, entraînant une baisse d'acuité visuelle centrale. Une amélioration spontanée de l'œdème maculaire diabétique est rare et s'observe en général dans les cas d'amélioration des facteurs de risques systémiques tels qu'un bon contrôle de la glycémie, de l'hypertension artérielle ou de l'hypercholestérolémie.

Chez les patients non traités, 29 % des yeux porteurs d'un OMD et d'une atteinte fovéale vont avoir une baisse d'acuité visuelle modérée (doublement de l'angle visuel) au bout de trois années. Une amélioration de l'acuité visuelle spontanée est inhabituelle avec une amélioration d'environ 3 lignes (ETDRS) survenant seulement dans 5 % des cas.

Définition et classification

Le diagnostic de l'œdème maculaire se fait cliniquement. Traditionnellement, le *gold standard* pour le diagnostic de l'OMD est la rétinophotographie du fond d'œil, en paires stéréoscopiques. Cette technique bien que sensible et reproductible, reste compliquée et difficile à utiliser en routine clinique.

L'examen biomicroscopique du fond d'œil avec lentilles de contact a progressivement remplacé les stéréo-photographies. La biomicroscopie présente une bonne corrélation avec les stéréo-photographies, en particulier lorsque l'œdème maculaire atteint le centre de la macula (Kinyoun *et al.*, 1989 ; ETDRS, 1985,1995).

En routine clinique, la biomicroscopie du fond d'œil sans contact est souvent utilisée et peut être utile, particulièrement s'il existe un épaississement important. Cependant, dans les cas

débutants ou limite, l'examen avec lentilles de contact reste plus sensible.

L'angiographie à la fluorescéine n'est pas absolument indispensable pour le diagnostic de l'OMD mais permet une évaluation qualitative des diffusions vasculaires. Elle permet d'identifier les lésions accessibles au traitement et reste essentielle pour mettre en évidence la présence d'un agrandissement de la zone avasculaire centrale (ZAC) qui peut être associé avec un pronostic visuel sévère (Antonetti *et al.*, 1999) (2).

Conventionnellement, l'œdème maculaire diabétique est défini comme un épaissement rétinien ou la présence d'exsudats lipidiques dans une surface de un disque papillaire, au centre de la macula.

Le terme d'« œdème maculaire cliniquement significatif » (*clinically significant macular edema*, CSME) a été proposé pour caractériser la sévérité de l'affection et pour fournir un niveau de seuil en vue de décider de l'utilisation de la photocoagulation au laser (tableau I) (ETDRS, 1985) (3).

En plus de cette classification ophtalmoscopique, l'œdème maculaire diabétique peut être classé selon que la lésion est *focale* ou *diffuse*.

Tableau I – Définition de l'OMD « cliniquement significatif », selon ETDRS.

– Épaississement de la rétine, au sein ou au voisinage, des 500 µm du centre de la macula, c'est-à-dire environ ½ diamètre papillaire.
– Et/ou des exsudats lipidiques, au sein ou au voisinage, des 500 µm du centre de la macula s'il existe en outre un épaissement de la rétine de voisinage. Les exsudats lipidiques résiduels après disparition de l'épaississement rétinien sont exclus de cette définition.
– Et/ou une zone ou des zones d'épaississement rétinien de 1 disque papillaire de surface ou plus, dans toute zone qui serait à moins de 1 diamètre papillaire du centre de la macula.

L'œdème maculaire *focal* est caractérisé par la présence de zones localisées d'épaississement rétinien lié à des diffusions localisées, provenant de micro-anévrismes isolés ou de groupes de micro-anévrismes. L'angiographie à la fluorescéine démontre aisément que ces micro-anévrismes sont la source essentielle de diffusions de colorant (fig. 1). Les zones de diffusions localisées sont souvent soulignées par un anneau, partiel ou complet, d'exsudats lipidiques avec un aspect circiné.

L'œdème maculaire *diffus* provient de lésions capillaires étendues et accentuées, des micro-anévrismes et d'artérioles. Il est caractérisé par

un épaissement plus étendu de la région maculaire, secondaire ou lié à une perméabilité anormale et étendue du lit capillaire rétinien qui semble être dilaté dans son ensemble (fig. 2).

Ces diffusions généralisées dans la région maculaire sont le résultat d'une réponse compensatoire, par autorégulation, du lit capillaire bien perfusé par rapport aux vaisseaux de voisinage oblitérés ou perfusés seulement partiellement.

L'œdème maculaire diffus tend à être symétrique et entraîne peu d'exsudation. Les facteurs de risques oculaires et systémiques (entraînant le développement et la progression de l'œdème maculaire diffus) sont l'augmentation du nombre de micro-anévrismes, l'évolution de la rétinopathie vers des stades plus accentués, des tractions vitéo-réiniennes, le diabète ayant débuté à l'âge adulte, l'atteinte rénale et l'hypertension artérielle sévère.

L'œdème maculaire *cystoïde* (OMC) est souvent associé à l'œdème maculaire diffus. Il est lié à une altération étendue de la barrière hémato-rétinienne (BHR) avec accumulation de fluide, prenant un tableau dit « pétaoloïde ». Il est primitivement localisé dans la couche plexiforme externe et la couche nucléaire interne. La présence ou l'absence de cet aspect cystoïde n'influence cependant pas directement le pronostic et le traitement de l'œdème maculaire diabétique.

En pratique clinique, la distinction entre l'œdème maculaire focal et diffus n'est pas toujours aussi tranchée et un grand nombre de formes mixtes peuvent être observées.

Ces deux types de diffusion de la fluorescéine peuvent être bien clairement analysées par l'angiographie à la fluorescéine. Il est important de noter que les diffusions de fluorescéine ne sont pas toujours synonymes d'œdème rétinien puisqu'elles n'entraînent pas toujours un épaissement rétinien.

L'altération de la barrière hémato-rétinienne (BHR) chez les patients diabétiques peut survenir au cours de l'évolution et peut même être présente avant qu'une rétinopathie visible au fond d'œil ne se développe. La preuve angiographique des diffusions de fluorescéine, sans évidence clinique d'épaississement rétinien, ne suffit pas à constituer un critère clinique complet.

Bien que l'augmentation des diffusions de fluorescéine et d'épaisseur rétinienne soient certainement corrélées et liées, ces relations ne sont pas absolues puisqu'il existe parfois un délai

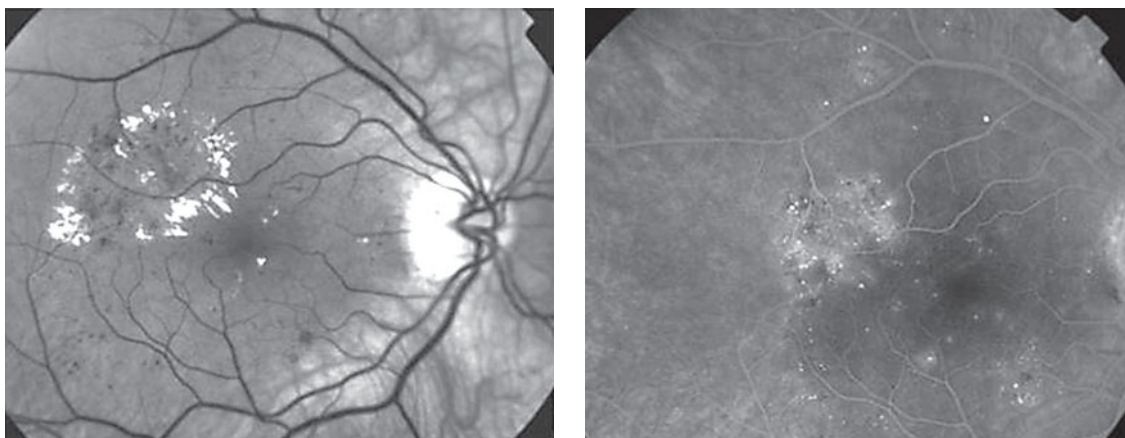


Fig. 1 – OMD Focal. À gauche, photo en anérythro. Anneau circiné d'exsudats lipidiques entourant des micro-anévrismes. À droite, l'angiographie à la fluorescéine révèle les diffusions à partir de lésions ponctuelles qui correspondent aux micro-anévrismes.

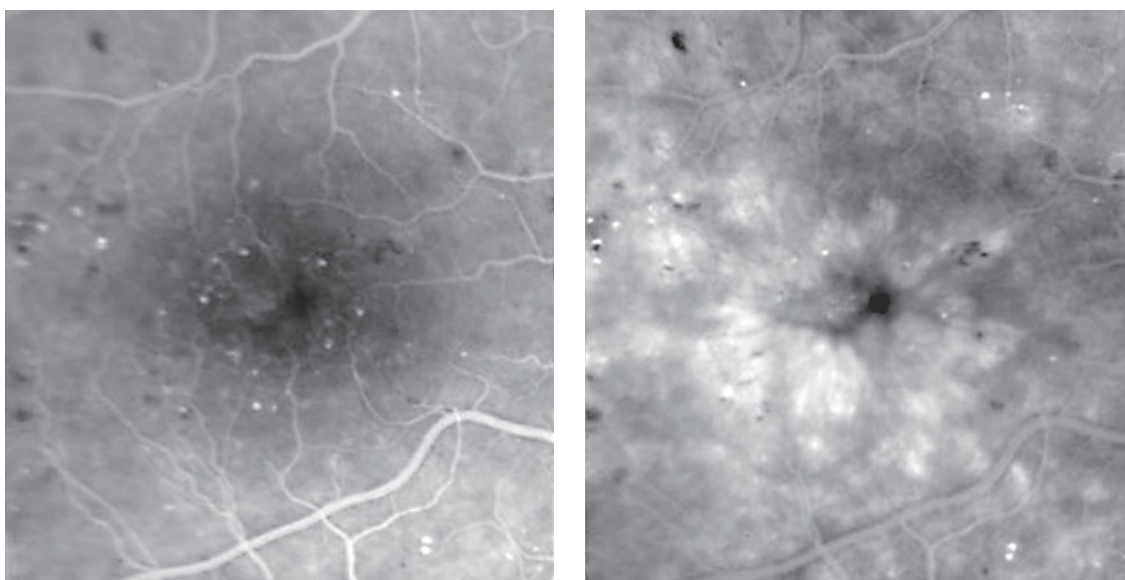


Fig. 2 – OMD Diffus. Angiographie à la fluorescéine. À gauche, stade précoce. À droite, stade tardif. Diffusions du colorant dans l'ensemble du pôle postérieur, avec accumulation dans la macula et aspect pétaloïde.

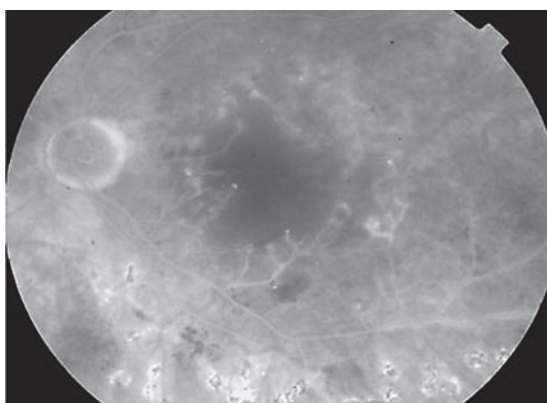


Fig. 3 – Maculopathie ischémique : angiographie à la fluorescéine. Vaste territoire maculaire de non-perfusion capillaire ; élargissement et irrégularités de la ZAC.

entre l'apparition des diffusions et le développement de l'épaississement rétinien.

Cependant, une fois que le diagnostic d'œdème maculaire cliniquement significatif est donné et que la décision de traitement a été prise, l'angiographie à la fluorescéine sera extrêmement utile pour aider à décider la stratégie thérapeutique et pour analyser la qualité de la perfusion du lit vasculaire rétinien.

L'*œdème maculaire ischémique* (ou mal perfusé) est une forme clinique importante d'œdème maculaire diabétique et ne peut exclusivement être révélé que par l'angiographie à la fluorescéine.

La *maculopathie ischémique* est définie par la présence de territoires d'occlusion ou de raréfaction du réseau capillaire périfovéal, avec doublement de l'étendue de la zone avasculaire centrale (ZAC) (fig. 3). Normalement, l'étendue de la ZAC est approximativement de 350-750 µm de diamètre. Même en l'absence d'œdème maculaire, chez un diabétique, des anomalies de la zone avasculaire centrale sont souvent observées avec des limites irrégulières et un élargissement des espaces intercapillaires.

Sur une base pathogénique, l'œdème maculaire diabétique peut en outre être classé sous forme essentiellement *rétinovasculaire* ou *non rétino-vasculaire*. Cette dernière définition inclut des entités cliniques différentes telles que l'épithéliopathie rétinienne diabétique, l'œdème maculaire tractionnel et l'œdème maculaire avec tractions et persistance d'adhérences à l'hyaloïde postérieure. Dans la plupart des cas, des composantes pathogéniques différentes sont combinées, entraînant des difficultés pour décider laquelle de ces composantes est la plus importante et donc quel traitement sera le plus approprié.

L'élément commun, dans tous ces cas qui aboutissent à l'œdème maculaire diabétique est l'altération de la BHR. La BHR comporte deux composantes essentielles, la barrière interne et la barrière externe. La BHR interne est formée essentiellement par des complexes jonctionnels étroits et étanches, entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiens. La BHR externe est formée par des jonctions étanches entre les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EP).

Le *mécanisme d'altération de la BHR* est multifactoriel : il peut être causé par des altérations des jonctions étanches, une perte de péricytes, de cellules endothéliales, une leucostase des vaisseaux rétiens, une accélération des transports

vésiculaires, la dilatation des vaisseaux rétiens et des tractions vitréo-rétiennes.

La rupture de la BHR interne et l'hyperperméabilité des vaisseaux rétiens qui en est la conséquence est l'une des premières manifestations de la rétinopathie diabétique. L'augmentation de la perméabilité des vaisseaux rétiens entraîne la diffusion de fluides, de lipides et de protéines plasmiques à partir des vaisseaux rétiens vers le tissu rétinien, ce qui peut ensuite entraîner l'œdème maculaire.

L'œdème diabétique essentiellement rétino-vasculaire

Il est caractérisé par une perméabilité anormale des capillaires rétiens et il comporte les aspects déjà décrits d'œdème maculaire diabétique, focal ou diffus, causés par des altérations pathologiques essentiellement d'origine vasculaire rétinienne et comportant les altérations de péricytes, la formation de micro-anévrysmes et la rupture d'ensemble de la barrière hémato-rétinienne interne.

L'angiographie à la fluorescéine est indispensable pour distinguer les formes essentiellement rétino-vasculaires ou non rétino-vasculaires de l'œdème maculaire.

Dans les formes d'œdème maculaire essentiellement rétino-vasculaires, les phases précoces de l'angiographie à la fluorescéine mettent bien en évidence les anomalies microvasculaires comme la source essentielle des diffusions tardives du colorant.

Les œdèmes diabétiques non rétino-vasculaires

Épithéliopathie rétinienne pigmentaire diabétique.

En 1995, une forme inhabituelle de maculopathie diabétique a été décrite pour la première fois, dans laquelle l'épithélium pigmentaire rétinien et l'espace sous-rétinien jouent un rôle important (Weinberger *et al.*, 1995) (4). Les angiographies à la fluorescéine de 1 850 patients porteurs d'une rétinopathie diabétique non proliférante ont été examinées et 1 % de ces cas présentait une zone de diffusion étendue à travers l'épithélium pigmentaire tout autour de la région maculaire en phase tardive de la séquence ; il n'y avait pas d'anomalie cystique ni d'œdème maculaire cystoïde dans aucun de ces cas. Cet aspect clinique a été intitulé épithéliopathie rétinienne pigmentaire diabétique.

Tractions vitréo-maculaires persistantes. La maculopathie diabétique et œdémateuse (OMD) peut être causée ou exacerbée par des tractions vitréo-maculaires persistantes entre le cortex vitréen résiduel et la macula et au décours d'un

décollement postérieur partiel du vitré. Il peut s'agir aussi de tractions maculaires dues à des membranes prolifératives, une hyaloïde postérieure épaissie et rétractée qui peut exercer des tractions maculaires tangentielles et entraîner l'apparition d'un œdème (Lewis *et al.*, 1992 ; Harbour *et al.*, 1996) (5, 6). À l'examen biomicroscopique, une hyaloïde postérieure, brillante, épaissie et rétractée devient visible en même temps que sur les angiographies à fluorescéine existe une hypofluorescence précoce, caractéristique, ainsi que des diffusions profondes tardives, s'étendant souvent d'une arcade vasculaire temporale supérieure à l'arcade inférieure (fig. 4). Dans ces cas cliniques (et à l'inverse de ce qui survient dans l'œdème maculaire diabétique essentiellement rétinovasculaire), il n'y a pas de correspondance topographique entre les

anomalies microvasculaires visibles au stade précoce de l'angiographie et les diffusions tardives.

Tomographie par cohérence optique

La tomographie par cohérence optique ou OCT est une méthode d'imagerie non invasive (sans contact) qui permet l'obtention d'images à haute résolution en section antéro-postérieure de la rétine ainsi qu'une évaluation quantitative de l'épaisseur rétinienne avec un haut degré de précision et de reproductibilité. L'avantage de l'OCT pour le diagnostic de l'œdème maculaire cliniquement significatif et par comparaison avec la biomicroscopie du fond de l'œil est la possibilité de fournir des mesures objectives et quantitatives de l'épaisseur rétinienne ainsi que d'autres détails de la morphologie rétinienne particulièrement intéressants.

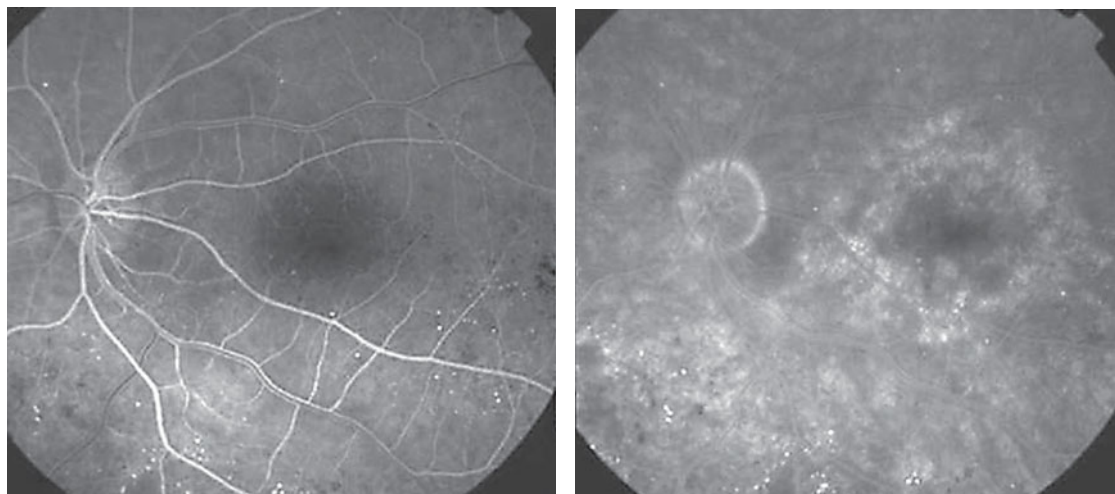


Fig. 4 – Œdème maculaire associé avec une hyaloïde postérieure adhérente et rétractée.

Sur les clichés d'angiographie, aux phases précoces (à gauche), une hypofluorescence et des altérations minimales de rétinopathie diabétique sont bien visibles.

Sur les clichés de la phase tardive de l'angiopathie à la fluorescéine (à droite), on voit apparaître des diffusions de colorant étendues, tout autour de la région maculaire.

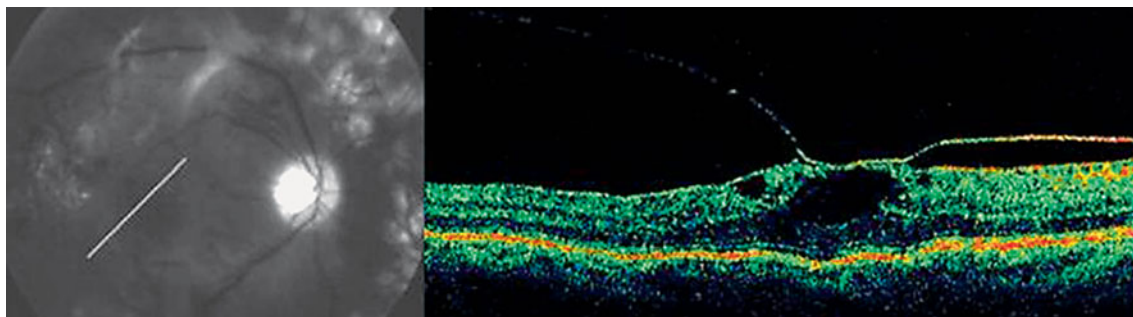


Fig. 5 – Traction vitréenne localisée.

Photographie en anérythro (à gauche) : présence de traction vitréenne adhérente à la macula. À droite, la présence d'une traction focalisée, entraînant la disparition de la dépression fovéale physiologique, est bien mise en évidence sur le cliché en OCT.

Les corrélations entre l'OCT et l'angiographie à la fluorescéine au cours de l'œdème maculaire cliniquement significatif sont relativement bonnes : environ 60 % des patients présentant un épaississement fovéal et une réflectivité intrarétinienne homogène en OCT présentent aussi des diffusions sur les angiographies en fluorescéine, alors que plus de 90 % des patients qui présentent des diffusions de colorant et une disposition cystoïde ont en outre un épaississement rétinien fovéal avec diminution de la réflectivité des couches externes ou un épaississement fovéal avec accumulation de fluide sous-rétinien en OCT (Kang *et al.*, 2004) (7). En outre, l'OCT met clairement en évidence l'interface vitréo-rétinienne et met en évidence aussi la présence et l'étendue des tractions vitréo-maculaires et l'existence éventuelle d'une membrane pérétinienne (fig. 5).

Une échelle internationale de gravité clinique a été établie pour la rétinopathie diabétique et pour l'œdème maculaire diabétique (tableau II). Cette échelle, basée sur la classification ETDRS de la rétinopathie diabétique et sur les données collectées dans des études cliniques épidémiologiques, a été proposée dans le but d'améliorer les communications entre les ophtalmologistes et les soins primaires nécessaires pour le traitement des patients diabétiques. Les études de validation de cette échelle sont en cours.

Selon ces échelles, les yeux qui présentent un œdème maculaire diabétique apparent doivent être distingués de ceux qui n'ont pas d'épaississement apparent ou d'accumulation d'exsudats lipidiques dans la région maculaire (OMD présent et absent) ; une autre distinction est basée sur la distance entre la zone de l'épaississement rétinien et/ou des exsudats lipidiques par rapport

au centre de la fovea (discret, modéré et sévère) (Wilkinson *et al.*, 2003) (8).

Épidémiologie

L'œdème maculaire diabétique survient chez environ 14 % des diabétiques et peut être observé à la fois dans le type I et dans le type II des patients (Girach et Lund-Andersen, 2007) (9).

Les principaux facteurs de risque de survenue ou de progression de l'œdème maculaire diabétique (dont la plupart ont été analysés dans des grandes études telles que WESDR et UK Prospective Diabetes Study) sont la durée de l'évolution de la maladie diabétique, le degré de contrôle métabolique, l'élévation de l'hémoglobine glycosylée A_{1c} , la sévérité de la rétinopathie diabétique, l'hypertension artérielle, le statut socioéconomique à faible revenu et l'âge avancé (Girach et Lund-Andersen, 2007 ; Williams *et al.*, 2004) (9, 10).

Des facteurs de risque supplémentaires d'aggravation de l'œdème maculaire diabétique ont été signalés tels que les dyslipidémies, la microalbuminurie et la protéinurie. (Parmi les patients de l'étude du WESDR avec une protéinurie importante au début de l'étude, 95 % ont eu une augmentation de risque d'aggravation de l'œdème maculaire diabétique). La grossesse peut aussi entraîner une progression de l'œdème maculaire diabétique et de la rétinopathie diabétique proliférante, avec cependant régression *post-partum* chez quelques patientes, ou, au contraire, persistance de l'œdème chez d'autres. L'élévation du taux plasmatique de IL-6 a aussi été directement reliée à la sévérité de l'œdème maculaire (Girach et Lund-Andersen, 2007) (9).

Tableau II – Échelle internationale de sévérité de l'OMD clinique (Wilkinson *et al.*, 2003) (8).

Niveau de sévérité de l'affection	Aspect ophtalmoscopique après dilatation pupillaire
OMD apparemment absent	Absence d'épaississement rétinien ou d'exsudats lipidiques au pôle postérieur
OMD apparemment présent	Épaississement rétinien localisé ou quelques exsudats lipidiques au pôle postérieur
Si l'OMD est présent, il peut être classé en :	<ul style="list-style-type: none"> – OMD modéré : épaississement rétinien modéré et quelques exsudats à distance de la macula. – OMD modéré : épaississement rétinien ou exsudats lipidiques s'approchant du centre de la macula mais n'atteignant pas encore le centre. – OMD sévère : épaississement rétinien et exsudats lipidiques atteignant le centre.

Prévalence

Les études de prévalence dans le cadre du diabète de type II ont mis en évidence que 2 à 8,2 % des patients diabétiques ont un œdème maculaire, 5 ans après le diagnostic et 28 % présentent un œdème maculaire, 20 ans après le diagnostic. Dans le cadre du diabète des patients de type I, 0,0 % ont un œdème maculaire 5 ans après le diagnostic alors que 29 % présentent cet œdème, 20 ans après le diagnostic (Williams *et al.*, 2004) (10).

Une étude sur l'origine de la population générale aux États-Unis a mis en évidence une prévalence légèrement différente pour l'œdème maculaire : 36,7 % des diabétiques d'origine afro-américaine présentent une rétinopathie diabétique et 11,1 % ont un œdème maculaire ; parmi les patients d'origine hispanique, 37,4 % ont une rétinopathie diabétique et 10,7 % un œdème maculaire ; parmi les patients d'origine caucasienne, 24,8 % ont une rétinopathie diabétique et 2,7 % ont un œdème maculaire ; enfin, parmi les patients d'origine chinoise, la rétinopathie diabétique s'observe dans 25,7 % et l'œdème maculaire dans 8,9 % (Varma *et al.*, 2004) (11).

Les patients traités à l'insuline semblent avoir une prévalence plus élevée d'œdème maculaire. Quinze ans après le diagnostic, 18 % des patients de type I et 20 % des patients diabétiques de type II traités par insuline présentent un œdème maculaire alors que seulement 12 % de patients diabétiques de type I et de type II mais non traités par insuline présentent ce même œdème maculaire.

La prévalence de l'œdème maculaire cliniquement significatif varie largement dans le monde. Parmi les Américains de type caucasien, l'œdème maculaire cliniquement significatif (OMD-CS) a été retrouvé chez 6 % des patients diabétiques de type I et chez 2,2 à 4 % des patients diabétiques de type II. La population afro-américaine montre une prévalence de 8,6 % de OMD-CS dans le type II et dans la cohorte mixte ; la population de type hispanique présente une prévalence de 6,2 % dans la cohorte de type mixte (Williams *et al.*, 2004 ; Varma *et al.*, 2004) (10, 11).

La prévalence de l'œdème maculaire cliniquement significatif chez la population diabétique de type II d'Amérique du Sud est de 3,4 à 5,5 % alors que 5,4 % des patients diabétiques de type II en Europe présentent un œdème maculaire cliniquement significatif.

Plus particulièrement au Royaume-Uni, 2,3 à 6,4 % des patients diabétiques de type I et 6,4 à 6,8 % de la cohorte mixte présentent un œdème maculaire cliniquement significatif. La prévalence de cet œdème dans la population diabétique de type II en Asie du Sud était de 6,4 à 13,3 % et de 2,3 % spécifiquement en Chine. En ce qui concerne la durée de l'évolution de l'affection, la prévalence de l'œdème maculaire cliniquement significatif était de 5 % dans le type I et de 2 % dans le type II au cours des premières années après le diagnostic avec une augmentation jusqu'à 20 % dans le type I au bout de 25 ans (Williams *et al.*, 2004) (10).

Incidence

L'incidence de l'OMD-CS est signalée comme corrélée avec l'augmentation du nombre des microanévrismes rétiniens (Girach et Lund-Andersen, 2007) (9) et avec la durée d'évolution de la maladie. Chez les Américains de type caucasien porteurs d'un diabète durant plus de dix ans, l'incidence de l'OMD-CS a été rapportée comme étant de 20,1 % dans le type I et de 13,9 % chez les mêmes patients de type II.

Dans les cohortes mixtes de la population australienne, l'incidence de plus de 7 % par an a été signalée. Dans la population scandinave, l'incidence de l'œdème maculaire cliniquement significatif chez les patients de type I au bout de 4 ans était de 3,4 %. L'incidence au bout de 4 ans de l'œdème maculaire cliniquement significatif dans le type I et dans le type II chez les patients diabétiques traités à l'insuline a été de 4,3 à 5,1 % alors que les patients de type II non traités à l'insuline avaient une incidence de 1,3 % (Williams *et al.*, 2004) (10).

Diagnostic

L'œdème maculaire est défini cliniquement par un épaissement rétinien de la région maculaire visible au biomicroscope. Lorsque cet épaissement est modéré, il peut être difficile à reconnaître et lors d'un examen biomicroscopique et stéréoscopique des verres de contact (tels que Centralis Direct –Volk*) ou des lentilles non contact de 60, 78 ou 90 dioptries peuvent être utilisés.

L'évaluation au biomicroscope de l'épaississement rétinien reste une évaluation subjective et

l'examen clinique peut seulement quantifier une limitation d'épaisseur de 1,6 fois le taux normal (Brown *et al.*, 2004) (12).

Actuellement, les évaluations par OCT de l'épaisseur rétinienne sont beaucoup plus objectives.

Tests d'examens complémentaires

Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine met en évidence les *diffusions* à partir de vaisseaux ayant perdu leur perméabilité normale et qui ne peuvent plus éviter la diffusion de colorant vers le tissu rétinien. En outre, à la phase précoce de l'angiographie, il peut y avoir une dilatation dans la région périfovéale. L'accumulation tardive du colorant peut devenir évidente, prenant même un aspect *pétaloïde* typique ou un aspect en rayon de miel, lorsque l'accumulation du colorant s'étend à distance de la région périfovéale.

L'angiographie à la fluorescéine met en évidence les diffusions à partir des micro-anévrismes ou à partir des capillaires maculaires. Cet examen permet aussi l'évaluation de l'étendue des zones de *non-perfusion* maculaire, ce qui a un intérêt pronostique majeur. Les diffusions de fluorescéine ne sont cependant pas suffisantes pour faire le diagnostic clinique de l'œdème maculaire : une simple diffusion de fluorescéine sans épaissement rétinien n'est pas actuellement incluse comme une partie de la définition de l'œdème maculaire.

Tomographie en cohérence optique

L'imagerie en OCT permet une estimation immédiate des modifications intrarétiniennes, mettant en évidence la distance éventuelle d'un décollement fovéal infra-clinique, évaluant l'état de la jonction vitréo-rétinienne et plus précisément en mesurant l'épaisseur rétinienne (Massin *et al.*, 2006) (13).

En cas d'œdème maculaire diabétique, l'OCT met en évidence une augmentation de l'épaisseur rétinienne avec des zones intrarétiniennes de faible réflectivité, particulièrement dans les couches rétiniennes externes, associées à la perte de la dépression fovéale.

L'OCT *Spectral Domain* (SD-OCT) permet de mettre en évidence de petites cavités cystoïdes, parfois même dans la rétine interne, même lorsque l'épaississement rétinien reste modéré (fig. 6, 7). Des exsudats lipidiques sont visibles comme des taches de forte réflectivité avec un

masquage et une hypoflectivité vers l'arrière. On les observe essentiellement dans les couches rétiniennes externes.

Deux aspects distincts (Otani *et al.*, 1999) (14) peuvent aussi être observés : des espaces cystoïdes, qui semblent être des lacunes hyporéflexives, petites, arrondies avec des éléments à forte réflectivité traversant diverses couches rétiniennes et, d'autre part, un épaissement des couches rétiniennes externes, caractérisé par des zones d'épaississement hyporéflexives mal définies et relativement étendues. Ces aspects doivent être distingués d'un décollement séreux rétinien par l'absence de limite antérieure hautement réflective. De petits points avec une forte réflectivité peuvent être observés en Spectral domain OCT et pourraient être dus à des dépôts protéiques ou lipidiques secondaires à une rupture précoce de la barrière hémato-rétinienne (fig. 7) (Bolz *et al.*, 2009) (15).

L'OCT est particulièrement utile pour détecter un signe associé à l'œdème maculaire mais difficilement visible en biomicroscopie, c'est-à-dire un décollement séreux rétinien (fig. 7) (Ozdemir *et al.*, 2005, Catier *et al.*, 2005) (16, 17). Le décollement séreux rétinien, observé dans 15 % des cas d'œdèmes maculaires diabétiques, semble être un soulèvement relativement plat de la rétine avec un espace optiquement clair entre l'épithélium pigmentaire et la limite externe bien visible de la rétine décollée.

La *pathogénie* et les conséquences fonctionnelles du décollement séreux rétinien associé à un œdème maculaire cystoïde sont encore relativement mal connues. Cependant, dans une série de 78 yeux avec œdème maculaire et examinés en OCT, la présence d'un décollement de la rétine n'était pas directement corrélée avec une baisse d'acuité visuelle (Catier *et al.*, 2005) (17).

Il a été mis en évidence qu'un décollement séreux rétinien pourrait être présent et associé à une augmentation modérée de l'épaisseur de la rétine et pourrait disparaître lorsque l'œdème maculaire diabétique s'accroît (Gaucher *et al.*, 2008) (18). Ce décollement séreux rétinien pourrait être un signe précoce d'altération de la barrière hémato-oculaire externe.

L'OCT semble particulièrement utile pour analyser les *relations vitréo-maculaires*. En fait, l'OCT semble plus précis que la biomicroscopie pour préciser l'état de la hyaloïde postérieure lorsqu'elle est partiellement décollée de la surface maculaire (Gaucher *et al.*, 2005) (19).

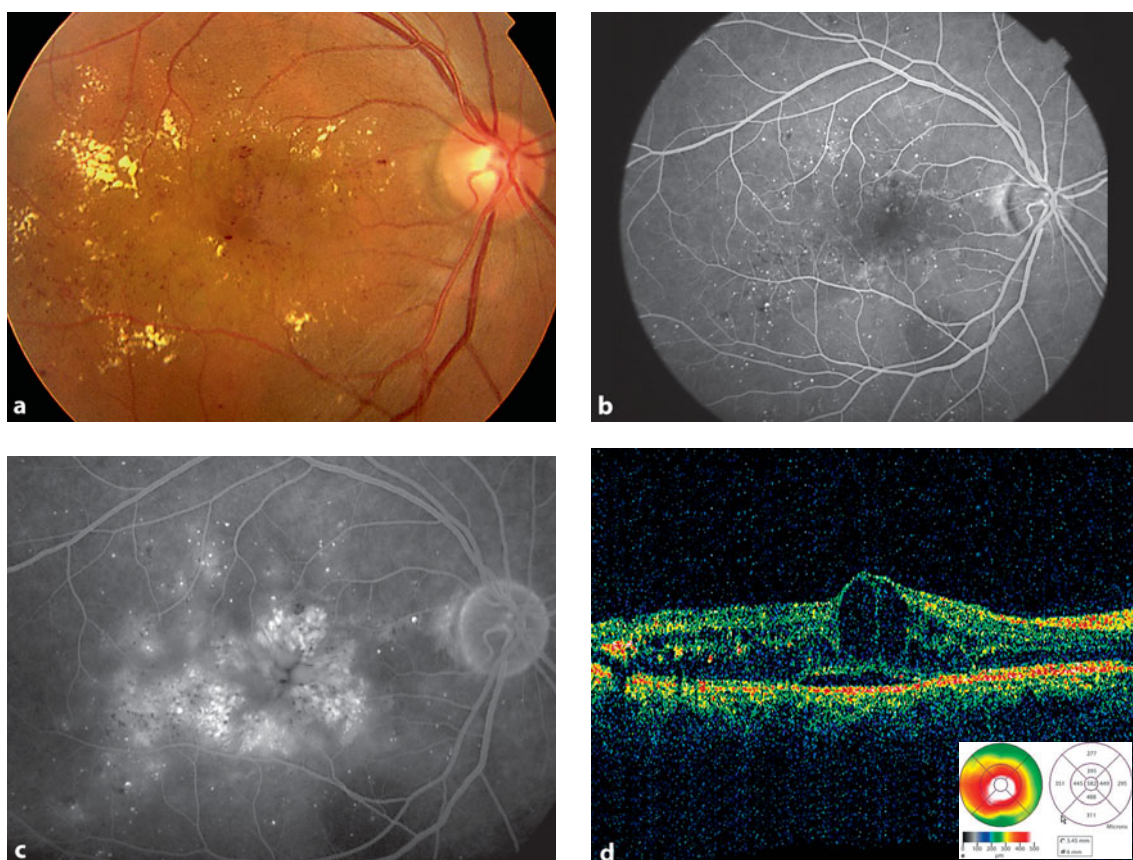


Fig. 6 – Œdème maculaire diabétique sévère.

- a.** Photo couleur : OMD sévère, nombreux micro-anévrysmes et hémorragies rétiniennes au pôle postérieur, associés à des exsudats rétiniens et deux cavités cystoïdes centrales importantes.
- b.** Angiographie à la fluorescéine, phase précoce : nombreux micro-anévrysmes associés à des anomalies micro-vasculaires intra-rétiniennes et des occlusions capillaires.
- c.** Angiographie à la fluorescéine, phase tardive : œdème maculaire cystoïde.
- d.** Examen en OCT (Cirrus* OCT, Zeiss) : épaissement rétinien sévère avec perte de la dépression fovéale, accumulation de fluide essentiellement dans la couche rétinienne externe, associée à un DSR rétro-fovéal avec deux vastes cavités cystoïdes centrales occupant l'entière épaisseur de la rétine. e. Mapping OCT correspondant.

Dans certains cas d'OMD, la hyaloïde postérieure en OCT apparaît épaissie et hyper-réfléctive, partiellement détachée du pôle postérieur et tendue à ce niveau mais reste attachée à la papille et à la partie la plus saillante de la surface maculaire sur laquelle elle exerce une traction évidente (fig. 8). Dans ces différents cas, la vitrectomie a pu apparaître bénéfique (Lewis *et al.*, 1992 ; Massin *et al.*, 2003 ; Thomas *et al.*, 2005 ; Pendergast *et al.*, 2000) (5, 20-22).

Dans d'autres cas, la hyaloïde postérieure apparaît seulement légèrement hyper-réfléctive, détachée de la surface rétinienne dans la région périfovéale et attachée seulement au centre fovéolaire. Cet aspect est relativement fréquent et correspond à un décollement postérieur du

vitré (fig. 7) (Gaucher *et al.*, 2005 ; Uchino *et al.*, 2001) (19, 23).

L'OCT offre un autre avantage important en permettant la mesure de l'épaisseur rétinienne sur la tomographie grâce à des techniques d'analyse automatisées (Hee *et al.*, 1995, 1998) (24, 25). L'OCT permet d'analyser l'épaisseur rétinienne comme la distance entre les limites fortement réfléchissantes, antérieure et postérieure, de la rétine qui sont localisées grâce à différents types d'algorithmes.

La limite antérieure correspond à la membrane limitante interne (MLI) et elle est bien définie par le contraste entre le vitré et les réflexions provenant de la rétine elle-même.

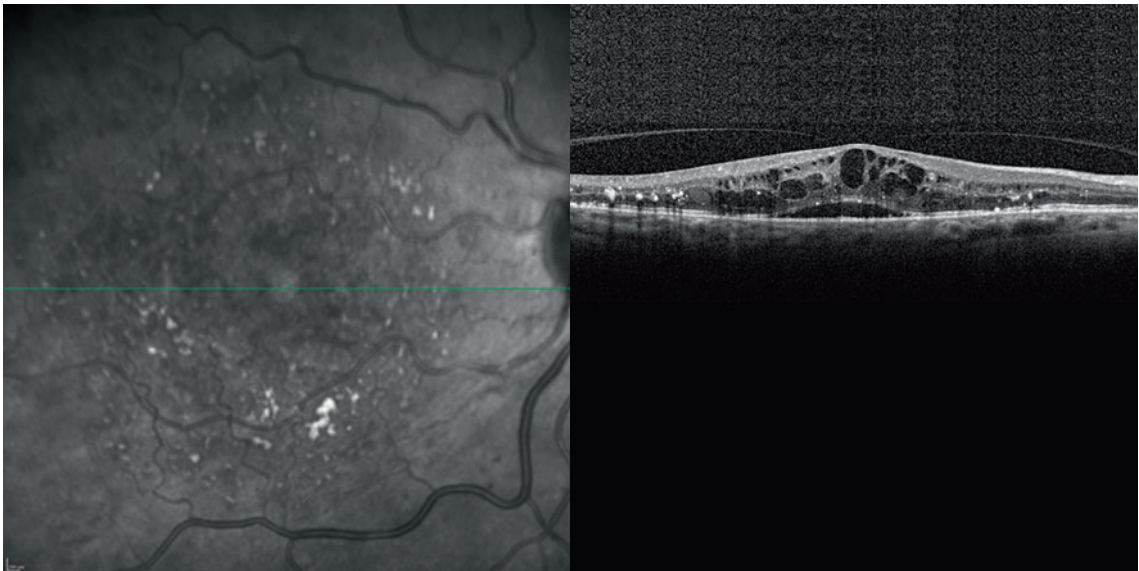


Fig. 7 – Cédème maculaire diabétique sévère en Spectralis* OCT (Heidelberg).

Épaississement rétinien sévère avec décollement séreux rétinien.

De nombreuses cavités cystoïdes intrarétiniennes sont visibles, essentiellement dans les couches rétinienne externes mais associées aussi à de petites cavités cystoïdes dans les couches rétinienne internes.

Des exsudats rétinien apparaissent sous forme de petites taches de forte réflectivité avec un masquage d'hypoflectivité en arrière d'elles.

De petits points avec forte hyper-réflectivité sont aussi visibles en SD-OCT et pourraient être dus à des protéines ou à des dépôts lipidiques.

En outre, un décollement périfovéolaire de la hyaloïde postérieure est aussi assez bien visible. La ligne des photorécepteurs est relativement bien préservée.

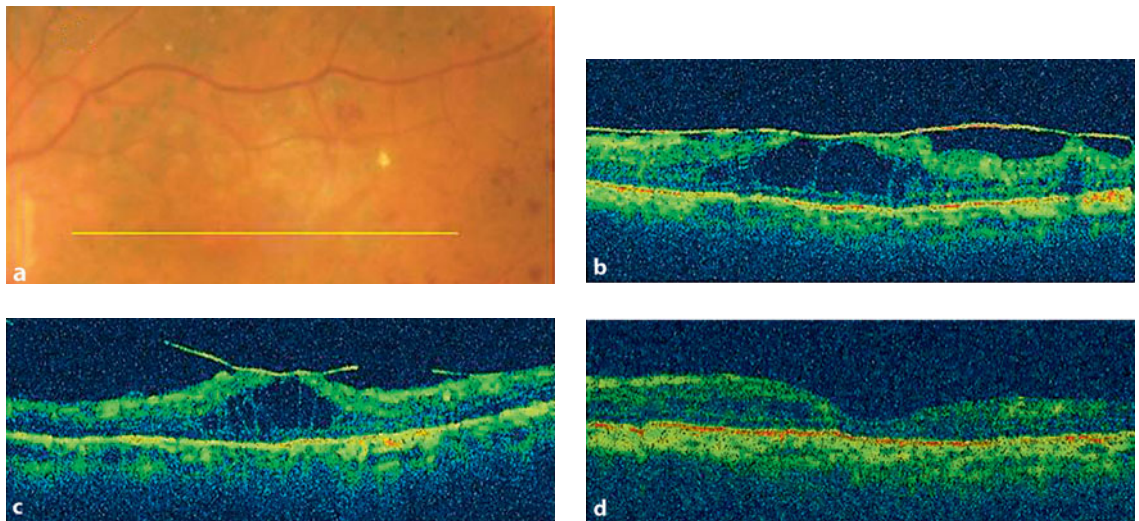


Fig. 8 – Cédème maculaire diabétique associé à une traction.

a. Photographie du fond de l'œil avant vitrectomie.

b, c. Épaississement rétinien combiné à une membrane épirétinienne épaisse.

d. Après vitrectomie, l'épaisseur rétinienne a diminué avec une dépression fovéale redevenue pratiquement normale.

La limite postérieure est localisée en SD-OCT, comme la bande hyper-réfléctive visible juste en avant de la bande de l'EP. Elle semble correspondre au signal donné par les photorécepteurs et en particulier avec la jonction entre les segments externes et les segments internes des

photorécepteurs. En fait, en SD-OCT, la limite postérieure est localisée d'une manière différente selon les différents appareils permettant l'examen en OCT.

Depuis la commercialisation des systèmes d'OCT, différents types de logiciels ont été proposés

pour quantifier l'épaississement maculaire. Hee et ses associés ont développé un mapping standardisé de l'OCT qui consiste en 6 tomogrammes à disposition radiaire, de 6 mm de long disposés en étoile, centrés sur la fovea et qui ont l'avantage de concentrer les mesures sur la région centrale de la fovea (Hee *et al.*, 1998) (25). L'épaisseur rétinienne est calculée à partir de 600 localisations maculaires le long de ces six lignes intercroisées.

L'épaisseur rétinienne peut être représentée de deux manières différentes : d'une part sur une cartographie en couleur en deux dimensions, représentant l'épaisseur rétinienne au pôle postérieur avec des couleurs plus brillantes pour indiquer les zones d'augmentation d'épaisseur et, pour une évaluation quantitative, l'épaisseur rétinienne peut être inscrite par des chiffres numériques dans les neuf zones du schéma ETDRS.

Avec l'OCT-TD Humphrey Stratus*, des algorithmes de la région maculaire sont en outre devenus indisponibles. Le système dit « *fast macular mapping* » permet d'obtenir 6 coupes radiaires, chacune contenant 128 A-scans, qui peuvent être obtenus en une seule session de 1,92 seconde. Le protocole de scanning à haute densité consiste en 6 lignes radiaires séparées de 6 mm de long chacune et contenant 512 points, obtenues en 1,28 seconde et demandant un temps total d'examen de 7,32 secondes pour obtenir l'ensemble.

En SD-OCT, un nouveau type de mapping maculaire a été proposé : cartographie maculaire en un cube tridimensionnel qui est l'addition de multiples lignes parallèles, ce qui permet d'obtenir une distribution plus homogène des points qui sont mesurés dans la région maculaire et qui est aussi une source réelle de reconstruction d'images en trois dimensions.

De multiples études ont mis en évidence une bonne reproductibilité de ces mesures OCT dans les yeux normaux et dans les yeux porteurs de l'œdème maculaire diabétique (Massin *et al.*, 2001 ; Polito *et al.*, 2005) (26, 27). Une excellente reproductibilité des mesures d'épaisseur rétiniennes avec le SD-OCT a aussi été publiée particulièrement avec le Spectralis OCT (Wolfschnurrbusch *et al.*, 2009 ; Menke *et al.*, 2009) (28, 29).

Le réseau Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) a calculé que pour l'OCT de type Stratus* une modification de 11 % ou plus d'épaisseur maculaire peut être considérée

comme cliniquement significative (DRCR.net, 2007) (30).

Enfin, l'OCT peut permettre la détection de modifications précoces d'épaisseur de la région maculaire qui peuvent être calculées comme suit : lorsque l'épaisseur rétinienne moyenne d'une zone est plus grande que l'épaisseur moyenne de + 2 SD dans la zone correspondante chez les sujets sains (Strom *et al.*, 2002) (31).

Traitements médicaux

Contrôle systémique du diabète

Des données très solides ont été obtenues concernant le principe que le contrôle des facteurs de risque généraux est directement relié à l'évolution de l'œdème maculaire secondaire à la rétinopathie diabétique.

L'attention des chercheurs a été particulièrement attirée sur les effets de l'hyperglycémie et de nombreuses études isolées, ainsi que des études cliniques multicentriques, ont clairement démontré que la persistance de l'hyperglycémie est très nettement associée à l'incidence et à la progression de l'œdème maculaire (Klein *et al.*, 1989 ; Klein *et al.*, 1995 ; Klein *et al.*, 1998 ; Vitale *et al.*, 1995 ; Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1997 ; Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 2000 ; Aroca *et al.*, 2004 ; Roy et Affouf, 2006 ; White *et al.*, 2008 ; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998 ; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998 ; Matthews *et al.*, 2004 ; Kohner *et al.*, 2001 ; Kohner, 2008 ; Adler *et al.*, 2000) (32-46).

La diminution du taux d'hémoglobine glycosylée, en particulier, s'est avérée associée avec une diminution de l'incidence de l'œdème maculaire, indépendamment de la durée de l'évolution de la maladie diabétique. Une augmentation de 1 % du taux d'hémoglobine glycosylée par rapport à sa valeur de base et au cours de l'évolution est apparue associée à une augmentation de 22 % de l'incidence de l'œdème maculaire au cours d'une période cumulée de 21 années (Klein *et al.*, 2009) (47).

Ces données sont similaires à celles obtenues par le Diabetes Control and Complications Trial, qui a trouvé qu'un contrôle intensif de la glycémie était associé à une réduction de 46 %

de l'incidence de l'œdème maculaire à la fin de l'étude et avec une réduction de 58 %, quatre années plus tard chez les patients qui avaient un traitement particulièrement intense (3 ou plus injections quotidiennes d'insuline ou infusion sous-cutanée continue), en comparaison avec ceux qui recevaient un traitement conventionnel (avec 1 ou 2 injections d'insuline) (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 2000) (37).

Une des conséquences éventuelles de ce contrôle métabolique très strict est quand même constituée par la possibilité d'apparition d'épisodes hypoglycémiques sévères (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1997 ; Davis *et al.*, 2007) (36, 48). Une rapide aggravation de l'œdème maculaire peut alors survenir au décours d'une amélioration trop rapide du contrôle de la glycémie. Une amélioration métabolique plus progressive est habituellement préférable.

Le contrôle de la pression systolique artérielle a été associé à l'incidence de l'œdème maculaire dans de nombreuses études (Klein *et al.*, 1989 ; Klein *et al.*, 1995 ; Klein *et al.*, 1998 ; Vitale *et al.*, 1995 ; Aroca *et al.*, 2004 ; Roy et Affouf, 2006 ; Klein *et al.*, 2009 ; Jaross *et al.*, 2005) (32-35, 38-39, 49).

Un contrôle très strict de l'hypertension artérielle est aussi particulièrement indispensable pour réduire la progression des altérations microvasculaires de la rétinopathie diabétique et en particulier de l'œdème maculaire (Matthews *et al.*, 2004 ; Funatsu and Yamashita, 2003) (43, 50).

En particulier, le niveau de la pression sanguine, plutôt que le type de médication utilisé, est particulièrement important dans le but de limiter l'évolution de l'œdème maculaire, comme cela a été montré dans l'étude UK Prospective Diabetes Study (Matthews *et al.*, 2004) (43). De plus, quelques chercheurs ont indiqué que, parmi les médications capables de contrôler la pression artérielle, des considérations particulières devaient être données aux inhibiteurs de l'angiotensin II-converting enzyme (Sjolie, 2007) (51).

Certains travaux ont aussi décrit une association entre la prévalence de la néphropathie diabétique, manifestée par une micro-albuminurie ou une protéinurie majeure, ainsi que l'incidence de la progression de l'œdème maculaire (West *et al.*, 1980 ; Knuiman *et al.*, 1986 ; Jerneld, 1988 ; Kostraba *et al.*, 1991 ; Cruickshanks *et al.*, 1993 ; Klein *et al.*, 1993 ; Romero *et al.*, 2007) (52-58).

L'utilisation de tabac a été retrouvée d'une manière irrégulière en association avec la prévalence et l'incidence de l'œdème maculaire (Klein *et al.*, 1983 ; Moss *et al.*, 1996) (59, 60). Le fait de fumer peut influencer l'évolution de l'œdème maculaire du fait de son rôle dans la coagulation et la réponse inflammatoire. Quel que soit ce degré d'association, le fait de fumer devrait être évité du fait du risque accru de toute complication systémique et même de décès.

Finalement, l'hyperlipidémie a été associée à la survenue des exsudats lipidiques et de l'œdème maculaire chez les patients porteurs d'une rétinopathie diabétique (Sjolie, 2007 ; Chew *et al.*, 1996) (51, 61). Le contrôle du niveau lipidique de sérum lié à divers traitements pharmacologiques et la simvastatine peut retarder la progression de l'œdème maculaire et entraîner la réduction de dépôts lipidiques et de la formation de microanévrismes (Sen *et al.*, 2002 ; Rechtman *et al.*, 2007) (62, 63).

Au total, de nombreux travaux ont clairement mis en évidence qu'un bon contrôle général peut ralentir effectivement l'évolution naturelle de l'œdème maculaire secondaire à la rétinopathie diabétique.

Les objectifs de ces traitements généraux doivent s'orienter vers différents aspects, telle que l'obtention d'un bon contrôle de la glycémie à la fois par la diminution du taux d'hémoglobine glycosylée et la diminution des variations du taux de la glycémie ainsi que par l'obtention d'une bonne stabilisation de la pression sanguine artérielle. Une attention particulière doit être obtenue pour diminuer le risque d'accidents d'hypoglycémie sévère.

Sur la base de ces différentes données, les ophtalmologistes doivent recommander à leurs patients d'avoir confiance dans les thérapeutiques proposées, d'avoir des contrôles fréquents de la glycémie, de l'hémoglobine glycosylée, de la pression artérielle ainsi que des examens médicaux généraux et des examens par le spécialiste de la rétine dans le but d'éviter les complications oculaires du diabète sucré.

Pharmacothérapie oculaire

Un groupe relativement important de patients ne répondent pas de manière favorable au traitement par photocoagulation au laser et leur état n'est pas amélioré par ce traitement, même si la photocoagulation reste le traitement standard de l'œdème maculaire diabétique.

Il a été montré que trois ans après un traitement initial par « grid laser », l'acuité visuelle s'est améliorée chez 14,5 % des patients avec œdème maculaire diabétique, n'a pas changé chez 60,9 % et a diminué chez 24,6 % (Lee et Olk, 1991) (64). De ce fait, d'autres modalités de traitement pour l'œdème maculaire diabétique sont actuellement en cours d'évaluation.

1. Corticostéroïdes

Récemment, l'administration intravitréenne de stéroïdes a obtenu des résultats très prometteurs pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Les propriétés anti-inflammatoires, angiostatiques et anti-perméabilité de ces médicaments ont trouvé tout leur intérêt dans les affections rétinienne chroniques telles que l'œdème maculaire diabétique. Une compréhension complète du mécanisme d'action corticostéroïde n'est pas encore obtenue.

Cependant, on a pu montrer que les corticoïdes peuvent interférer sur de multiples composantes de régulation, inhibant l'expression du VEGF et des gènes pro-inflammatoires principaux tels que tumor necrosis factor alpha et d'autres chemokines inflammatoires, tout en induisant le fonctionnement de gènes d'action anti-inflammatoire (*pigment epithelium-derived growth factor* (PEDF)) (Tsaprouni *et al.*, 2002 ; Juergens *et al.*, 2004 ; Tong *et al.*, 2006 ; Kim *et al.*, 2007 ; Zhang *et al.*, 2006) (65-69).

L'activité anti-inflammatoire des stéroïdes est aussi liée à l'inhibition de la phospholipase A₂ pour diminuer la libération des médiateurs de l'inflammation et pour la diminution du chemotaxis leucocytaire (Abelson et Butrus, 1994) (70). En outre, l'acétonide de triamcinolone (TA) semble capable de réduire l'expression des métalloprotéinases (MMPS) et diminue l'expression des molécules 1 d'adhésion intercellulaire sur les cellules choroïdiennes endothéliales (Mizuno *et al.*, 2007) (71).

• Injection intravitréenne d'acétonide triamcinolone (TA)

L'injection intravitréenne de TA a été utilisée pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) dans un grand nombre d'études cliniques randomisées et a montré une amélioration significative morphologique et fonctionnelle (Audren *et al.*, 2006 ; Jonas *et al.*, 2006 ; Gillies *et al.*, 2006) (72-74).

Une étude randomisée clinique prospective bien précise et conduite par le DRCR.Net a montré

l'efficacité et l'absence de risque des doses de 1 et de 4 mg de TA intravitréenne purifiée (préservatif free) en comparaison avec la photocoagulation locale ou en grid laser (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008) (75). Dans cette étude, la photocoagulation est apparue plus efficace au cours du temps et a moins d'effet secondaire que la TA.

De nombreuses publications montrent qu'un groupe relativement important de patients porteur d'un OMD diffus, lié à une altération de la barrière hémato-rétinienne interne, ont un pronostic plus sévère, malgré la photocoagulation au grid laser (Lee et Olk, 1991) (64).

La triamcinolone intravitréenne a aussi été essayée avec des résultats favorables dans les cas d'OMD diffus, réfractaires au traitement laser. Même si ces diverses publications concernent des dosages différents de la médication ainsi que des durées de surveillance différentes, on observe une tendance positive pour l'amélioration de l'acuité visuelle dans le groupe traité par la triamcinolone (amélioration de 3,1 à 8,1 lettres ETDRS), comparé au groupe contrôle (perte de 0,1 à 3,6 lettres ETDRS), au moins à court terme (Audren *et al.*, 2006 ; Jonas *et al.*, 2006 ; Gillies *et al.*, 2006 ; Hauser *et al.*, 2008 ; Kim *et al.*, 2008) (72-74, 76, 77).

Ces études ont montré qu'une concentration adéquate de TA peut obtenir un effet thérapeutique pendant environ trois mois après une injection intravitréenne de TA en 4 mg (Beer *et al.*, 2003) (78). Un effet de durée maximum de 140 jours a été suggéré (Audren *et al.*, 2004) (79).

Les injections intravitréennes de TA comportent cependant des risques non négligeables telle qu'endophtalmie aiguë infectieuse, pseudo-endophtalmie et déchirure rétinienne iatrogénique. Une revue récente a signalé un taux estimé d'incidence d'endophtalmie après administration intravitréenne de TA de 1,4 % par injection (24/1.739) (Jager *et al.*, 2004) (80). Dans l'étude DRCR.net, aucun cas d'endophtalmie ni de pseudo-endophtalmie anti-inflammatoire n'a cependant été rapporté après les 1 649 injections intravitréennes.

Une augmentation significative de la pression intra-oculaire a été observée dans 10 % des yeux traités par photocoagulation au laser, dans 20 % de ceux traités par 1 mg de TA et dans 40 % des yeux traités avec 4 mg de TA.

Parmi les yeux encore porteurs d'un cristallin au début de l'étude, une chirurgie de cataracte a

été effectuée avant la visite de 2 ans dans 13 % des cas du groupe laser et dans 23 et 51 % des cas traités avec 1 et 4 mg de TA intravitréenne respectivement (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008) (75). Il faut souligner que différentes formulations commercialement disponibles de TA ont été utilisées dans ces diverses études.

• *Injection péribulbaire d'acétonide triamcinolone (TA)*

Différentes études ont mis en évidence l'efficacité de la voie trans-sclérale pour l'administration de médication à visée maculaire (Geroski *et al.*, 2001 ; Olsen *et al.*, 1995 ; Kato *et al.*, 2004) (81-83).

L'administration trans-sclérale de triamcinolone est utilisée en routine pour le traitement de diverses affections inflammatoires oculaires et a été évidemment proposée pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Quelques études rapportent que l'injection intravitréenne de triamcinolone pourrait être plus efficace que les infusions postérieures juxtasclérales pour le traitement des œdèmes maculaires diabétiques (Bonini-Filho *et al.*, 2005 ; Cardillo *et al.* 2005 ; Ozdek *et al.*, 2006) (84-86).

Récemment, une formulation modifiée de triamcinolone a été proposée par infusion juxtasclérale (Veritti *et al.*, 2009) (87), qui a montré un effet prolongé pendant six mois.

2. Implants corticostéroïdes

De multiples implants intravitréens libérant des stéroïdes ont été utilisés dans le but d'obtenir une administration prolongée à long terme de la médication dans la région maculaire. Ces implants comportent à la fois des formes non biodégradables ou au contraire biodégradables de dexaméthasone, d'acétonide de fluocinolone et de triamcinolone.

La *dexaméthasone* est un glucocorticoïde de synthèse de dimension relativement petite, soluble dans l'eau et qui a une demi-vie pharmacocinétique d'environ 3 heures et une demi-vie biologique de 36 à 45 heures (Graham et Peyman, 1974 ; Hardman *et al.*, 2001) (88, 89).

De ce fait, une formulation à libération prolongée semble intéressante pour prolonger l'efficacité dans le tissu cible.

• *Posurdex-Ozurdex® (Allergan Inc., Irvine, Calif., États-Unis).*

Il s'agit d'une forme de dexaméthasone biodégradable à libération prolongée. La matrice polymère d'un poly-lactide-co-glycolide copolymère

libère de la dexaméthasone pendant environ 1 mois avec un effet thérapeutique potentiel pendant environ 4 à 6 mois (Fialho *et al.*, 2008) (90). Cette molécule peut être injectée à travers la pars plana avec une aiguille de 22 gauge.

Récemment, Ozurdex® a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion maculaire rétinienne.

L'implant Ozurdex® a été évalué sur 315 yeux porteurs d'un œdème maculaire persistant (≥ 90 jours malgré le traitement) associé à un diabète ou à une occlusion veineuse rétinienne ou à une uvéite ou au décours de la chirurgie de cataracte.

Un groupe de 172 patients diabétiques ont été randomisés en trois groupes séparés pour recevoir, soit un implant de 350 μg , soit un implant de 750 μg , soit pour être mis en observation. Au bout de 3 mois, un gain d'acuité visuelle de 2 lignes ou plus a été obtenu dans 33 % des yeux du groupe de 750 μg et dans 12 % du groupe en observation. Au bout de six mois, dans l'ensemble du groupe des patients avec œdème maculaire, un gain d'acuité visuelle d'au moins 2 lignes a été obtenu dans 32,4 % ($p < 0,06$), dans 24,3 et dans 21 % des yeux du groupe 350 μg et 750 μg et observation respectivement (Kuppermann *et al.*, 2007) (91).

Un effet de réponse au traitement favorisant les doses les plus élevées a aussi été retrouvé sur les angiographies à la fluorescéine avec une diminution des diffusions ainsi que de l'épaisseur rétinienne centrale maculaire.

Une augmentation de pression intra-oculaire de 10 mm de Hg ou plus par rapport au point de départ a été observée dans 12 % du groupe 350 μg , dans 17 % du groupe 750 μg et dans 3 % du groupe en observation. Il n'y avait pas de différence significative dans le nombre de cas d'accentuation de la cataracte dans les différents groupes d'étude.

Des études de phase II ont évalué la sécurité et l'efficacité de ces implants intravitréens de dexaméthasone associé à un traitement laser *versus* traitement laser isolé chez les patients porteurs d'un OMD (NCT00464685) ainsi que l'effet de l'implant dans des yeux avec OMD, ayant déjà bénéficié d'une vitrectomie (NCT00799227).

Des études de phase III sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de l'implant Ozurdex® pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (NCT00168389).

• *Acétonide de fluocinolone*

Il s'agit d'un stéroïde synthétique soluble en solution aqueuse de dexaméthasone et avec une demi-vie systémique relativement courte. L'acétonide de fluocinolone peut être libérée d'une manière progressive linéaire *in vivo* pendant une période relativement longue par des systèmes de délivrance de drogue non érodible (Ashton *et al.*, 1994, Jaffe *et al.*, 2000) (92, 93).

• *Rétisert** (Bausch and Lomb, Rochester, NY, États-Unis)

Il s'agit d'un implant de polymère intravitréen non biodégradable capable de libérer 0,59 mg de fluocinolone acétonide vers le segment postérieur avec un taux initial de 0,6 µg par jour, diminuant pendant le premier mois de 0,3 à 0,4 mg/jour. La libération de médicament peut durer pendant une période de 30 mois (Hsu, 2007) (94).

Le Rétisert* a été approuvé pour une utilisation clinique chez des patients porteurs d'uvéïte et a montré une sécurité satisfaisante avec une bonne tolérance et une absence d'absorption systémique dans les études précliniques.

Une étude clinique contrôlée randomisée multicentrique a été mise en œuvre pour déterminer l'efficacité et la sécurité de la libération prolongée d'acétonide de triamcinolone à partir de l'implant intravitréen sur des patients porteurs d'œdème maculaire diabétique. Les résultats de l'étude de 3 ans ont été comparés à l'implantation de 0,59 mg d'acétonide de fluocinolone avec le traitement standard (laser ou observation). Un groupe de 197 patients a été inclus dans l'étude avec 128 recevant l'implant. Au bout de 3 ans, il n'y avait pas d'œdème chez 58 % des yeux ayant reçu l'implant contre 30 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$).

L'amélioration de l'acuité visuelle de trois lignes ou plus a été observée dans 28 % des patients avec l'implant contre 15 % dans le groupe contrôle ($p < 0,05$).

Au cours de la période de surveillance, 95 % des yeux implantés porteurs d'un cristallin ont nécessité une chirurgie de cataracte. Une élévation de pression intra-oculaire a été observée dans 35 % des yeux traités (Pearson *et al.*, 2006) (95).

• *Illuvien** (Alimera Sciences, Alpharetta, Ga., États-Unis)

Il s'agit d'un implant intravitréen non érodible injectable de fluocinolone qui délivre une faible dose de médicament pendant 18 à 36 mois et avec des dosages de 0,2 ou 0,5 µg de médication par jour. Ce produit est actuellement en étude clinique de phase III comparant l'insert

intravitréen d'acétonide de fluocinolone à 0,2 et 0,5 mg et par rapport au traitement standard de l'œdème maculaire diabétique (NCT00490815-NCT00344968).

• *I-vation** (SurModics, Eden Prairie, Minn., États-Unis).

Il s'agit d'un implant non biodégradable hélioidal, engainé de polybutyl de méthacrylate et d'un polyéthylène vinyle acétate de polymère et de triamcinolone.

La libération de médication et sa durée peuvent être modifiées en faisant varier les pourcentages des différents polymères. Ce système est implanté à travers un système de 25 gauge. Dans l'étude de phase I, 31 patients avec OMD ont été randomisés pour recevoir l'implant de triamcinolone, soit en libération prolongée, soit en libération rapide. Des données intérimaires à 18 mois sont actuellement disponibles pour 24 patients. Il n'y a pas de complication chirurgicale, pas d'élévation non contrôlée de pression intra-oculaire au-delà de 22 mm de mercure. Une endophthalmie a été observée dans un cas. Une amélioration d'acuité moyenne a été de 18 lettres avec une diminution moyenne de l'épaisseur rétinienne de 237 µm à 18 mois (Eliott *et al.*, 2008) (96). Une phase IIb d'étude pour cet implant a été suspendue après la publication de l'étude d'essai DRRCR.net.

• *Verisome** (Icon Bioscience Inc., Sunnyvale, Calif., États-Unis)

Il s'agit d'un implant biodégradable à injecter par voie intravitréenne pour libérer la triamcinolone pendant une année. Les études précliniques ont mis en évidence des niveaux constants de la médication dans le vitré pendant les six premiers mois (formulation de 6,9 mg) et pendant 12 mois pour la formulation à 13 mg. Cet implant semble être bien toléré dans les yeux de lapin (Hu *et al.*, 2008) (97).

Une phase clinique dite phase I d'étude clinique est actuellement mise en œuvre pour analyser la sécurité de ce système d'injection dans les cas d'œdème maculaire cystoïde.

3. Inhibiteurs du VEGF

Dans la séquence physiopathologique des événements qui entraînent l'apparition d'un OMD, l'hyperglycémie chronique induit un dommage oxydatif endothélial et une réponse inflammatoire (Gardner *et al.*, 2002) (98). La surexpression obtenue d'un nombre de facteurs de croissance tels que VEGF, insulin-like growth factor 1, angiopoïetin 1 et 2, stromal-derived factor 1, fibroblast growth factor 2, et tumeur

nécrosis facteur alpha, entraînent tous une altération de la barrière hémato-rétinienne dans les zones d'ischémie rétinienne (Grant *et al.*, 2004) (99).

Ainsi des agents anti-VEGF, agissant sur un stimulus précis d'altération de la barrière hémato-rétinienne, ont été analysés pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique.

•Pégaptanib

Le sodium de pégaptanib (Macugen, Eyetech Pfizer) est un aptamer anti-VEGF, une petite fraction d'ARN qui se lie et bloque les effets de l'isoforme VEGF₁₆₅. Cette médication a été approuvée par la FDA et par l'European Medicines Agency Evaluation (EMA) pour le traitement de la DMLA. Il a été récemment étudié dans une étude de phase II sur l'œdème maculaire diabétique.

L'étude Macugène* pour la rétinopathie diabétique a été une étude de phase II comparant l'utilisation de trois doses différentes de pégaptanib (0,3, 1, ou 3 mg) avec une injection sham. Elle a évalué trois injections, séparées de 6 semaines et suivies par des injections ultérieures à des intervalles de 6 semaines à la discrétion de l'investigateur.

Les patients assignés au groupe pégaptanib ont un résultat meilleur en termes d'acuité visuelle (34 *versus* 10 % d'augmentation de gain d'acuité visuelle de 10 lettres ; $p = 0,003$), et en termes d'épaisseur rétinienne (68 *versus* 4 μm de diminution ; $p = 0,02$), et ont ainsi diminué la nécessité de photocoagulation au laser, focale ou disséminée, comparé au groupe d'observation sham (Cunningham *et al.*, 2005) (100). Cette tendance était continue mais n'était pas statistiquement significative au bout de 36 semaines.

Une étude multicentrique de phase III est actuellement en cours de recrutement pour évaluer la sécurité et l'efficacité du sodium de pégaptanib dans les yeux porteurs d'œdème maculaire diabétique (NCT00605280).

•Ranibizumab

Le ranibizumab (Lucentis®, Genentech) est un fragment humanisé d'antigène anti-VEGF. Il est actuellement utilisé pour le traitement de la DMLA exsudative et a été approuvé par la FDA et par la EMA.

Le ranibizumab a mis en évidence une efficacité à court terme contre l'œdème maculaire diabétique dans une série d'études randomisées et non randomisées.

Dans une étude pilote, dix cas d'œdème maculaire diabétique ont été traités avec 5 injections de ranibizumab à 0,5 mg au départ mais ensuite aux mois 1, 2, 4 et 6 avec une amélioration moyenne d'acuité visuelle de 12,3 lettres au 7^e mois ($p = 0,005$) (Nguyen *et al.*, 2006) (101). La diminution moyenne d'épaisseur centrale en OCT est de 246 μm à la fin de la période de surveillance ($p = 0,005$) (Nguyen *et al.*, 2006) (101).

L'étude de ranibizumab pour l'œdème maculaire diabétique (READ) a été une étude open-label de phase I/II d'évaluation sur 20 yeux injectés avec ranibizumab à 0,5 mg au départ puis aux mois 1, 2, 4 et 6. Une année après l'injection initiale, les yeux traités ont mis en évidence un gain moyen de 7 lettres depuis le départ et une diminution de 77 % de l'épaississement anormal de la rétine sur les examens en OCT (Shah *et al.*, 2006) (102).

Une deuxième étude appelée *Ranibuzumab for Edema of the Macula in Diabetes 2* (READ-2) est une étude de phase II d'étude clinique randomisée concernant 126 patients. Les patients ont été randomisés pour recevoir le ranibizumab pendant 6 mois, ou la photocoagulation seulement, ou le ranibizumab pendant 6 mois associé à la photocoagulation. Au 6^e mois, la moyenne de modification de l'acuité visuelle a été + 7 lettres dans les yeux traités par le ranibizumab, -1 lettre dans les yeux traités par photocoagulation, et + 4 lettres dans les yeux traités par photocoagulation et ranibizumab (Nguyen *et al.*, 2008) (103).

Une étude de phase II intitulée *Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema With Center Involvement* (étude RESOLVE) a mis en évidence les effets du ranibizumab administré avec un régime de retraitement guidé par l'acuité visuelle et la réponse en OCT à ce traitement. Cette étude a inclus 151 patients avec une épaisseur maculaire centrale de 300 μm ou plus et un score d'acuité visuelle corrigé situé entre 39 et 73. Les yeux ont été randomisés pour recevoir 3 injections mensuelles avec soit 0,3 soit 0,5 mg de ranibizumab ou de placebo (groupe sham). Après les trois injections initiales, le traitement a été administré sur une base « pro re nata ou PRN ». Si la régression de l'œdème restait incomplète, la dose de ranibizumab a été doublée après un mois. Une photocoagulation, après 3 injections, a été proposée chaque fois que nécessaire. Au 12^e mois, le groupe de ranibizumab ($n = 102$) a obtenu une amélioration de 10,2 lettres comparé

au group sham qui a perdu en moyenne 1 lettre ($p < 0,001$). L'épaisseur rétinienne centrale moyenne a diminué de 200 μm dans le groupe ranibizumab comparé à 40 μm dans le groupe sham (Massin *et al.*, 2008) (104).

Une étude de phase III sur l'efficacité et la sécurité de ranibizumab chez les patients avec une baisse d'acuité visuelle liée à l'œdème maculaire diabétique (étude RESTORE) est actuellement en cours pour analyser les effets du ranibizumab (0,5 mg) comme traitement associé ou en monothérapie par rapport au traitement laser, après 12 mois de traitement chez les patients présentant une baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (NCT00687804).

Deux études supplémentaires de phase III contrôlées et randomisées avec injection de ranibizumab chez les patients avec un œdème maculaire cliniquement significatif et une altération du centre de la macula et lié au diabète (étude RISE) (NCT00473330) et une autre étude d'injection de ranibizumab chez les sujets avec œdème maculaire cliniquement significatif sont actuellement à la phase de recrutement (RIDE) (NCT00473382).

Des études de thérapeutique combinées sont actuellement aussi en cours pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Une étude de phase III de DRCR.net évalue actuellement les injections intravitréennes de ranibizumab ou de triamcinolone en combinaison avec la photocoagulation au laser pour l'œdème maculaire diabétique (NCT00444600).

• Bevacizumab (Avastin® ; Genentech)

Il s'agit d'un anticorps humanisé contre le VEGF. Il est largement utilisé en « *off-label* » dans le traitement de la DMLA exsudative. Il a été approuvé pour le traitement du cancer métastatique.

Une étude randomisée de phase II du DRCR.net évalue à court terme l'effet de l'injection intravitréenne de bevacizumab et a démontré une action bénéfique dans l'œdème maculaire diabétique (Scott *et al.*, 2007) (105).

Une étude clinique randomisée contrôlée contre placebo compare l'efficacité de 3 injections intravitréennes de bevacizumab isolées ou combinées avec injection intravitréenne de triamcinolone dès la première injection contre le groupe d'injection de contrôle ou sham. Un total de 115 yeux a été assigné d'une manière randomisée à un de ces trois groupes (bevacizumab isolé, bevacizumab combiné avec des intravitréennes de triamcinolone, ou groupe sham).

L'épaisseur maculaire centrale rétinienne a diminué d'une manière significative dans les deux groupes de traitement. À la 24^e semaine, la réduction de l'épaisseur rétinienne a été jusqu'à 95,7 μm dans le groupe de bevacizumab, de 92,1 μm dans le groupe de traitement combiné comparé avec une augmentation moyenne de 34,9 μm dans le groupe contrôle.

Un progrès significatif d'acuité visuelle a été noté par comparaison avec le groupe sham (monothérapie : $p = 0,01$; traitement combiné : $p = 0,006$). L'addition d'un stéroïde dans cette étude n'a pas d'effet significatif sur l'épaisseur rétinienne mais entraîne une amélioration avec un progrès d'acuité visuelle précoce (Ahmadiéh *et al.*, 2008) (106). Des résultats similaires ont aussi été observés dans une autre étude randomisée (Soheilian *et al.*, 2009) (107).

L'étude d'injections d'acétonide de triamcinolone intravitréennes *versus* bevacizumab intravitréennes pour les œdèmes maculaires diabétiques réfractaires (IBEME) a été une étude comparant les résultats morphologiques et fonctionnels dans une série de 28 patients traités par une injection unique soit de bevacizumab, soit de triamcinolone dans l'OMD. L'épaisseur maculaire centrale est réduite de manière significative dans le groupe triamcinolone comparée au groupe bevacizumab aux 4, 8, 12 et 24 semaines. L'acuité visuelle a été significativement meilleure dans le groupe triamcinolone à la 8 et 12^e semaines. Une augmentation significative de pression intra-oculaire a été observée seulement dans le groupe triamcinolone à la 4^e semaine (Paccola *et al.*, 2008) (108).

Une phase III d'étude contrôlée, randomisée de bevacizumab intravitréen seul ou en combinaison avec triamcinolone et photocoagulation laser est actuellement en cours de recrutement (NCT00737971, NCT00682539, NCT00545870, CT00370669).

Vitréolyse pharmacologique

L'interface vitréo-rétinienne joue un rôle important dans la pathogénie de nombreuses affections rétiniennes et en particulier dans l'œdème maculaire diabétique. En l'absence de décollement postérieur du vitré, le cortex vitréen reste adhérent à la couche limitante interne de la rétine interne.

Cette jonction pourrait participer à la physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique. Un

traitement chirurgical de l'œdème maculaire diabétique a souvent pour but de séparer la hyaloïde postérieure de la limitante interne (Gandorfer *et al.*, 2002) (109).

De nombreux auteurs ont proposé des méthodes enzymatiques et non enzymatiques pour séparer cette adhésion vitréo-rétinienne et pour liquéfier le vitré central, à titre de thérapeutique additionnelle à la chirurgie vitréo-rétinienne et comme méthode pour faire disparaître les tractions vitréennes ou faire disparaître les opacités vitréennes (Trese, 2000 ; Hermel et Schrage, 2007) (110, 111).

Des manipulations enzymatiques du vitré pourraient potentiellement faire disparaître cette traction vitréo-rétinienne et modifier les niveaux d'oxygène et de cytokines dans la cavité vitréenne (Stefansson et Loftsson, 2006 ; Quiram *et al.*, 2007) (112, 113).

La vitréolyse a été proposée en utilisant l'hyaluronidase (Vitraxe*, ISTA Pharmaceuticals). Cette thérapeutique n'entraîne pas d'effet toxique et semble être efficace et prometteuse pour la disparition des hémorragies du vitré et le traitement des décollements de rétine (Kuppermann *et al.*, 2005 ; Kuppermann *et al.*, 2005) (114, 115).

D'autres enzymes potentiels peuvent permettre un traitement non chirurgical de l'œdème maculaire diabétique en utilisant plasmine et microplasmine (ThomboGenics NV, Leuven, Belgique), une forme fractionnée d'une plasmine humaine (Trese, 2000 ; Sakuma *et al.*, 2005) (110, 116).

Autres médicaments

De nouvelles interventions thérapeutiques et prophylactiques pour la rétinopathie diabétique sont actuellement étudiées à la fois par voie systémique ou par voie intraoculaire.

Des thérapeutiques oculaires comportent des inhibiteurs des MMP et des inducteurs du PEDF comme une alternative pour moduler les facteurs de croissance et les stéroïdes.

L'*infliximab* est un anticorps dirigé contre le tumor necrosis factor alpha. Il a été utilisé par voie intraveineuse pour le traitement des infections inflammatoires générales et a été évalué pour le traitement des uvéites dans un grand nombre d'études cliniques (Lindstedt *et al.*, 2005 ; Theodossiadis *et al.*, 2007) (117, 118). L'administration intravitréenne directe a été étudiée dans un modèle de lapin et s'est avérée efficace à une dose qui va jusqu'à 1,7 mg (Giansanti *et al.*,

2008) (119). Une étude est actuellement en train de recruter des participants pour évaluer la sécurité et la tolérance de l'*influximab* intravitréenne chez des sujets humains porteurs d'un œdème maculaire diabétique réfractaire ou d'une néovascularisation choroïdienne (NCT00695682).

PF-04523655 est un ARN capable d'interférer avec l'expression de RTP-801 gène à travers une voie d'interférence d'ARN. Dans des modèles pré-cliniques, l'inhibition du gène RTP-801 a produit une augmentation de perméabilité vasculaire et une inhibition de néo-vaisseaux. Une étude de phase II a été mise en œuvre pour analyser la sécurité et l'efficacité de PF-04523655 dans l'œdème maculaire diabétique (NCT00701181).

Le *bevasiranib* est un autre ARN capable d'entraîner le silence du gène VEGF. L'étude RNAI Assessment of Bevasiranib dans l'œdème maculaire diabétique (ou étude RACE) a été une étude de phase II, pilote, d'analyse de sécurité et d'efficacité primitive du *bevasiranib* chez les patients porteurs d'œdème maculaire diabétique. Cette étude randomisée a étudié trois niveaux de dose de *bevasiranib* et a montré une diminution de l'épaisseur maculaire entre la 8^e et la 12^e semaines (New and Indevlopment Treatments For Diabetic Macular Edema, 2009) (120).

VEGF-Trap est une protéine de fusion de diverses portions de récepteurs de VEGF 1 et 2 et d'une IgG humaine. Cette molécule se lie à tous les isoformes de VEGF et a été étudiée dans une étude de phase I qui a montré un bon profil de sécurité et des résultats d'efficacité encourageants (Do *et al.*, 2009) (121). Quatre des cinq patients ont eu une amélioration de l'acuité visuelle de 6 à 10 lettres à la 4^e semaine après l'injection, avec une diminution moyenne d'épaisseur rétinienne centrale de 115 µm. Une étude de phase II est actuellement en cours de recrutement de patients (NCT00789477).

Sirolimus est une drogue immunosuppressive approuvée pour son utilisation systémique dans la transplantation rénale. Cette médication est capable d'inhiber la rapamycine. Elle peut être injectée soit par voie sous-conjonctivale, soit par voie intravitréenne et a mis en évidence des résultats intérimaires d'une étude de phase I chez les patients avec un œdème maculaire diabétique. Les résultats de cette étude prospective de 50 patients ont démontré que *sirolimus* était bien tolérée et sans danger à toutes les doses testées avec deux routes différentes d'administration (*Macusight announces positive results,*

2009) (122). Une phase II randomisée pour étudier la sécurité et l'efficacité de la voie sous-conjonctive de sirolimus chez les patients avec OMD est actuellement en cours de recrutements de patients (NCT00656643).

Les MMPS sont des peptidases endogènes qui dégradent les éléments extracellulaires de la matrice permettant les migrations endothéliales. L'inhibition intraoculaire des MMP a été étudiée chez des animaux.

L'injection intravitréenne de *prinomastat* a été démontrée comme efficace et sans danger sur des modèles animaux de mélanomes uvéaux et de vitreo-rétinopathie proliférante post-traumatique (Ozerdem *et al.*, 2000) (123).

PEDF est un inhibiteur endogène de l'angiogénèse et son niveau est directement corrélé avec les concentrations d'oxygène de modèles expérimentaux animaux (Gao *et al.*, 2001) (124). Dans un modèle murin de rétinopathie angiogénique, l'administration de PEDF a mis en évidence l'inhibition complète de l'anomalie vasculaire rétinienne (Stellmach *et al.*, 2001 ; Duh *et al.*, 2002) (125, 126). Ces résultats suggèrent que PEDF peut être utilisé pour une intervention pharmacologique dans la rétinopathie diabétique.

Cependant, des niveaux élevés de concentration de PEDF ont été mis en évidence chez des patients porteurs d'une rétinopathie diabétique proliférante active (Duh *et al.*, 2004) (127). Les relations entre les concentrations vitréennes de VEGF et de PEDF et l'importance de leur proportion dans le développement de l'œdème maculaire diabétique doivent encore être analysées.

Une technologie avec des *cellules encapsulées* constitue une nouvelle modalité de traitement développée par Neurotech (Lincoln, RI, États-Unis) qui comporte l'implantation dans la cavité vitréenne d'une capsule de polymère semi-perméable. Cette petite capsule contient des cellules qui ont été génétiquement modifiées pour produire des protéines ou des peptides désirées.

La structure de cette membrane va permettre l'afflux d'oxygène et de nutriments tout en garantissant un privilège immunologique. Cette technologie de cellules encapsulées peut aussi être utilisée pour sécréter des facteurs anti-angiogéniques ou anti-inflammatoires. Cette technologie est actuellement étudiée dans des études cliniques de phase II et, en particulier, chez des patients porteurs d'un profil d'atrophie géographique ou de rétinite pigmentaire.

Traitements chirurgicaux

Photocoagulation

De multiples études ont mis en évidence l'effet bénéfique de la photocoagulation au laser sur l'OMD et ce traitement reste le traitement standard.

L'étude ETDRS, qui a identifié l'œdème maculaire comme sujet de l'étude, a fourni les recommandations les plus générales pour le traitement des patients atteints d'OMD et constitue le meilleur support pour le bénéfice thérapeutique de la photocoagulation.

Dans l'étude ETDRS, une photocoagulation au laser, focale ou par grid, de l'œil porteur d'un œdème atteignant ou menaçant la fovea, a obtenu une diminution de risque sur 3 ans, une baisse modérée d'acuité visuelle (définie comme une perte \geq à 15 lettres) pour approximativement 50 % des patients, contre 24 % dans le groupe contrôle et 12 % dans le groupe laser seul (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985) (3).

L'approche clinique et thérapeutique de l'OMD est de ce fait, largement basée sur les travaux de cette étude ETDRS.

Cependant, la photocoagulation au laser n'entraîne une amélioration visuelle que chez une minorité de patients. Dans la majorité des cas, le but du traitement laser est de stabiliser l'acuité visuelle : les patients doivent être bien prévenus de ce fait au moment de la décision thérapeutique.

De plus, le pronostic visuel et fonctionnel dans le sous-groupe de patients présentant un OMD diffus reste relativement réservé et, dans ce cas, l'œdème maculaire est souvent réfractaire à de multiples tentatives thérapeutiques.

L'arrivée de nouvelles modalités d'imagerie a remis en question le problème de l'œdème maculaire cliniquement significatif analysé au biomicroscope. Dans l'étude ETDRS, le diagnostic de l'œdème maculaire était basé sur l'examen clinique sans tenir compte de l'acuité visuelle. L'angiographie de la fluorescéine est utilisée seulement pour aider le traitement laser direct.

Récemment, l'utilisation de l'angiographie et de l'OCT a été le plus souvent effectuée et considérée comme un moyen objectif de mesurer l'épaisseur rétinienne et les autres aspects de lésions associées à l'OMD. L'étude par l'OCT standard

de l'œdème maculaire a été adoptée dans de nombreuses études multicentriques apportant la preuve d'être bien corrélée avec les aspects de la biomicroscopie du fond de l'œil (Strom, 2002) (31).

Des études encore plus récentes ont mis en évidence une bonne corrélation entre l'OCT et l'angiographie à la fluorescéine chez les patients avec un œdème maculaire cliniquement significatif, avec une meilleure sensibilité de l'OCT pour détecter les stades les plus précoces d'œdème maculaire (Kang, 2004 ; Jittpoonkuson *et al.*, 2009) (7, 128).

L'association des données de l'angiographie à la fluorescéine et de l'OCT peut être particulièrement utile pour analyser la pathogénie de l'œdème, pour le diagnostic et pour améliorer le traitement le plus précoce, à chaque fois que cela est nécessaire et éviter une baisse d'acuité visuelle.

Il reste encore à évaluer sur des études longitudinales si un traitement particulièrement précoce, décidé sur l'angiographie et sur l'OCT, a aussi un pronostic visuel favorable au long cours.

Mécanisme d'action de la photocoagulation au laser

Les mécanismes spécifiques de l'action de la photocoagulation au laser dans l'OMD restent encore relativement mal précisés. Les pigments qui participent à l'absorption de la lumière au cours de la photocoagulation au laser sont le pigment xanthophylle (localisé dans les couches plexiformes interne et externe), la mélanine (localisée dans les cellules de l'EP et dans les mélanocytes choroïdiens), ainsi que l'hémoglobine (localisée dans les vaisseaux rétinien et choroïdiens).

L'effet initial du traitement laser est un effet thermique, essentiellement au niveau de l'épithélium pigmentaire. Cependant, une altération associée sur la choriocapillaire adjacente et sur les couches rétinien externes et, en particulier, les photorécepteurs, survient habituellement comme conséquence de la transmission de chaleur.

Deux mécanismes différents d'action peuvent être suggérés : direct ou indirect.

L'efficacité de la photocoagulation focale pourrait être due, au moins partiellement, à une thrombose *directe* causée par l'absorption de la lumière par l'hémoglobine avec occlusion secondaire des micro-anévrysmes qui diffusaient auparavant.

D'autres hypothèses suggèrent aussi un effet *indirect* de la photocoagulation au laser. Ceci semble être particulièrement adapté à l'efficacité du traitement par grid laser isolé (sans traitement focal

et sans traitement direct des micro-anévrysmes), ainsi que pour la photocoagulation à faible intensité ainsi que pour les techniques avec laser micro pulse (Bandello *et al.*, 2005) (129).

Une explication possible est que la destruction liée au laser et la réduction secondaire des tissus rétinien de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire, après le traitement, pourraient entraîner une diffusion directe de l'oxygène depuis la choriocapillaire vers la rétine interne à travers les cicatrices laser, permettant ainsi de lutter contre l'hypoxie rétinienne (Stefansson, 2001) (130).

En outre, la photocoagulation au laser pourrait réduire la demande d'oxygène du fait de la destruction d'une partie des couches rétinien externes permettant ainsi une distribution supplémentaire d'oxygène vers les couches internes. Cependant, à ce sujet, certains auteurs ont montré une augmentation de la pression partielle d'oxygène pré-rétinienne dans les zones photocoagulées alors que d'autres auteurs ont montré une diminution de la choriocapillaire et des capillaires rétinien dans les zones photocoagulées (Wolbarscht et Landers, 1980 ; Molnar *et al.*, 1985) (131, 132).

Plus récemment, l'utilisation, soit de laser continu, soit de laser micropulse, a mis en évidence une diminution de la consommation d'oxygène par les couches externes de la rétine et une augmentation du niveau d'oxygène à l'intérieur de la rétine sur des modèles expérimentaux animaux (Stefansson *et al.*, 1981) (133).

Ces derniers travaux renforcent l'hypothèse que la perte de capillaires rétinien après la photocoagulation au laser pourrait entraîner une réduction des diffusions anormales et par voie de conséquence une diminution de l'œdème (Yu *et al.*, 2005) (134).

Une autre théorie propose que le traitement laser pourrait stimuler l'amélioration de l'oxygénation rétinienne et induire une vasoconstriction par autorégulation des artérioles et des veinules maculaires, réduisant ainsi le flux sanguin rétinien et par voie de conséquence l'œdème maculaire (Wilson *et al.*, 1988) (135).

Certains investigateurs ont suggéré que le laser sur l'épithélium pigmentaire induit à la fois un remodelage anatomique et une restauration fonctionnelle. La photocoagulation au laser pourrait restaurer la barrière de l'épithélium pigmentaire par prolifération cellulaire et induction de la production de cytokines qui sont antagonistes

de l'effet de perméabilisation lié au VEGF (Guyer *et al.*, 1992 ; Han *et al.*, 1992 ; Gottfredsdottir *et al.*, 1993 ; Xiao *et al.*, 1999 ; Ogata *et al.*, 2001) (136, 140).

En dépit d'avantages théoriques de certaines longueurs d'ondes par rapport à d'autres, de nombreuses études ont montré une efficacité similaire pour toutes les longueurs d'ondes (jaune, vert, rouge, infrarouge) qui ont été successivement utilisées dans le traitement de l'OMD.

Indications de la photocoagulation au laser

Une notion indispensable pour l'indication de photocoagulation au laser est la présence d'un œdème maculaire diabétique *essentiellement rétino-vasculaire*.

Quand la cause de l'œdème maculaire est de *type tractionnel* (membrane épirétinale, rétraction, ou hyaloïde postérieure adhérente) il n'y a pas d'indication prouvée pour un traitement laser. Bien souvent, dans de tels cas, la photocoagulation au laser est même, au contraire, contre-indiquée puisque le traitement pourrait aggraver la composante tractionnelle.

L'analyse des angiographies à la fluorescéine à la phase précoce et à la phase tardive de la séquence fournit des informations sur la nature de l'œdème et sur son mécanisme probable.

L'œdème maculaire diabétique, à prédominance rétino-vasculaire, est typiquement caractérisé par une correspondance exacte entre les anomalies microvasculaires bien visibles au stade précoce de l'angiographie et les diffusions de colorant bien visibles au stade tardif de la séquence angiographique.

Au contraire, l'examen biomicroscopique, même très précis, permet certes de reconnaître la présence d'un épaissement rétinien, mais permet seulement occasionnellement, de définir la cause exacte de l'œdème maculaire (essentiellement œdème focal avec une couronne d'exsudats, lipidiques, circonés).

L'angiographie à la fluorescéine est actuellement la méthode de diagnostic la plus fiable pour identifier l'œdème maculaire diabétique rétino-vasculaire et apparaît indispensable pour le traitement précoce et efficace par photocoagulation au laser. De plus, l'angiographie à la fluorescéine permet d'identifier la présence et la sévérité d'une ischémie vasculaire qui, si elle devient extensive, contre-indique la photocoagulation au laser.

Le traitement laser est plus efficace lorsqu'il est entrepris dès la baisse d'acuité visuelle initiale,

c'est-à-dire que le traitement devrait être initié aussitôt que l'œdème maculaire cliniquement significatif a été détecté (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985 ; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1995) (3, 141).

Lorsque le traitement est décidé, les risques et les bénéfices de cette photocoagulation au laser devraient être évoqués avec le patient. Les patients doivent être informés que le but de cette thérapeutique est de stabiliser la vision et de prévenir toute baisse d'acuité visuelle ultérieure. Il faut aussi les informer que toute amélioration de l'acuité visuelle, bien que possible, reste cependant relativement rare.

Chez les patients qui n'ont pas de symptômes et conservent une excellente acuité visuelle (20/20), il est possible de retarder le traitement laser focal et de prévoir cependant des rendez-vous de surveillance relativement rapprochés (tous les 2 à 4 mois).

Dans de tels cas, l'évaluation de la proximité des exsudats par rapport au centre de la fovea, l'état du deuxième œil, l'existence d'une cataracte à opérer et la présence de rétinopathie présentant des signes de haut risque débutants permettent de guider la décision thérapeutique. Chez les patients qui ont une acuité visuelle excellente, le traitement peut être retardé même en présence d'œdème maculaire s'il n'y a pas d'atteinte fovéolaire centrale directe.

Les examens répétés et documentés (photos de fond d'œil en paires stéréoscopiques) permettant de faire des comparaisons régulières vont révéler l'éventuelle progression de l'œdème vers le centre, mais ces examens doivent être particulièrement attentifs.

Les patients doivent bénéficier d'une indication de traitement, en particulier si les lésions accessibles au traitement sont localisées à 500 μm , à distance du centre de la macula.

Lorsqu'une photocoagulation panrétinienne est nécessaire en raison d'une rétinopathie diabétique non proliférante ou d'une rétinopathie diabétique proliférante à risque faible, dans des yeux porteurs d'un œdème maculaire, il est sans doute préférable de réaliser d'abord la photocoagulation focale avant la photocoagulation panrétinienne, en débutant le traitement dans les régions inférieures et nasales. Il a été prouvé que la photocoagulation panrétinienne, telle que suggérée par l'ETDRS, peut entraîner une accentuation de l'œdème maculaire.

Cependant, la photocoagulation panrétinienne et la photocoagulation focale au laser doivent être pratiquées d'une manière concomitante, dans les cas d'œdème maculaire cliniquement significatif ou dans les cas de rétinopathie diabétique proliférante à haut risque (c'est-à-dire lorsqu'il existe une néovascularisation rétinienne ou prépapillaire extensive ou lorsqu'il existe des hémorragies vitréennes ou prérétiniennes récentes).

Les examens de surveillance pour les patients porteurs d'un œdème maculaire cliniquement significatif doivent être organisés tous les 3-4 mois après traitement laser. Des retraitements jusqu'à 300 µm (sauf s'il existe des zones péri-fovéales d'exclusion capillaire) ou incluant la zone avasculaire centrale, peuvent être envisagés si l'œdème maculaire persiste ou récidive. Une surveillance très étroite, au moins tous les 3 ou 4 mois, doit être envisagée et le retraitement ne sera différé que si l'acuité visuelle s'est améliorée ou si il y a une diminution objective de l'épaisseur rétinienne.

Procédures thérapeutiques

Même si les principes de la photocoagulation maculaire au laser ont été établis depuis plus de vingt ans, les recommandations ETDRS constituent toujours la base essentielle des recommandations pour le traitement actuel.

Les techniques de photocoagulation au laser pour l'OMD peuvent traditionnellement être classées comme traitement focal ou traitement par grid (fig. 9).

La stratégie du traitement dite ETDRS comporte le traitement de zones limitées précises de

micro-anévrismes donnant lieu à des diffusions et considérés comme pouvant entraîner un épaississement de la rétine ou l'apparition d'exsudats lipidiques. Ce traitement est alors une *photocoagulation focale*.

La technique dite de « grid laser » a été appliquée pour traiter des zones de diffusion étendues, mal délimitées et comportant des micro-anévrismes, des anomalies microvasculaires intrarétiniennes, des segments capillaires donnant lieu à diffusions et des territoires de non-perfusion.

Ces deux techniques ont été habituellement entreprises après dilatation pupillaire et sous anesthésie topique au biomicroscope et avec un verre de contact.

Traitement laser focal

Le protocole ETDRS nécessite un traitement direct de tous les points définis de diffusion, localisés entre 500 et 3 000 µm à partir du centre de la macula.

Au cours de la session initiale, les lésions localisées entre 300 et 500 µm à partir du centre de la macula peuvent être traitées d'une manière optionnelle si l'acuité visuelle est de 20/40° ou moins et si le traitement ne va pas détruire le reste du réseau capillaire périphérique.

Le traitement initial nécessite un blanchissement des micro-anévrismes, des spots de 50 à 100 µm et d'une durée de 0,1 seconde. Des brûlures focales répétées sont appliquées, si nécessaire, pour obtenir l'effet désiré, en particulier si les micro-anévrismes sont de plus de 40 µm. Un retraitement est nécessaire si l'œdème maculaire persiste ou si les critères ne sont pas réunis.

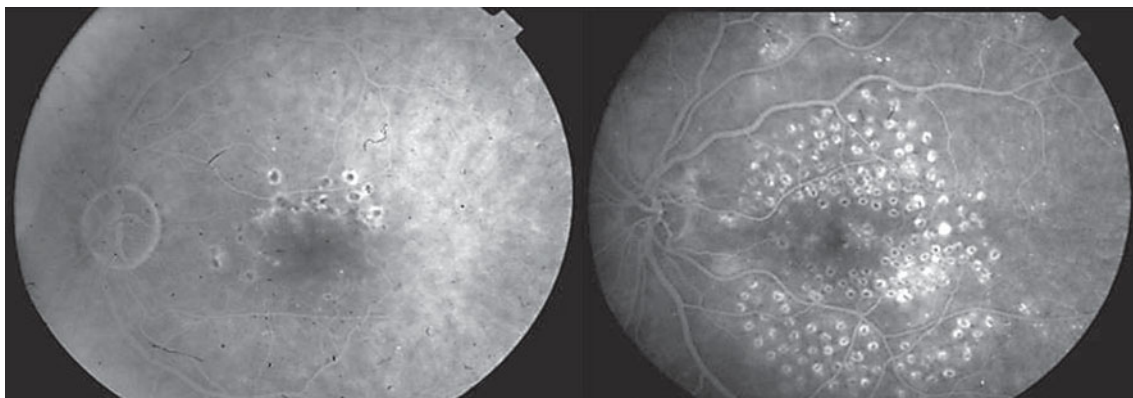


Fig. 9 – Exemple de techniques de traitement par photocoagulation au laser.
À gauche : laser focal.
À droite : laser en grid.

Des groupes de micro-anévrismes peuvent être traités avec des spots plus larges et plus confluents (200 à 500 μm), si les lésions ne sont pas localisées dans les 700 μm à partir du centre de la macula. Un traitement complémentaire est recommandé si, quatre mois après le traitement initial, un œdème maculaire cliniquement significatif résiduel et des lésions accessibles à un traitement sont visibles à l'examen. L'intervalle entre les sessions laser devrait être environ de 4 mois au moins.

Traitement focal : recommandations pratiques

La stratégie de photocoagulation au laser pour l'œdème maculaire a changé et a évolué au cours des années dans le but de maintenir de bons résultats et de réduire les complications éventuelles. Il existe une certaine tendance à utiliser des dimensions du spot plus importantes avec des durées d'exposition plus longues mais une énergie plus basse.

La plupart des spécialistes rétinien ne traitent pas directement les micro-anévrismes comme suggéré dans l'étude ETDRS puisque le « blanchissement » ou « l'opacification » des micro-anévrismes n'est pas nécessaire et nécessiterait une énergie relativement élevée. Des spots de faible intensité et de petites dimensions (100 à 200 μm de diamètre) sur les anévrismes donnant lieu à diffusion dans la région maculaire (500 à 3 000 μm à partir du centre de la macula mais pas dans les 500 μm autour de la papille) avec une exposition relativement longue de 0,1 à 0,3 seconde sont préférables si les patients ont une bonne compliance et une bonne immobilité (tableau III).

Les caractéristiques initiales de puissance varient en fonction de l'opacité des médias, du degré de

pigmentation du fond d'œil et du type de longueur d'onde employé. La longueur d'onde laser (jaune ou vert) qui a une grande affinité pour l'hémoglobine sera préférée. Les radiations rouges et infrarouges du laser peuvent être utiles en cas de cataracte ; des radiations bleues et bleu-vert ne devraient pas être employées en raison de leur risque pour la membrane limitante interne et du risque d'absorption par le pigment xanthophylle maculaire.

L'utilisation du rouge krypton ou des lasers à diodes infrarouges a été recommandée pour employer des énergies basses et des expositions de temps plus longues. En cas de laser diodes infrarouges, le blanchissement rétinien est relativement difficile à voir ou n'apparaît que lorsqu'il existe un haut risque de déchirure de la membrane de Bruch.

En dehors de la sélection de la longueur d'onde, la puissance devrait être très progressivement augmentée, de 10 à 20 mW, jusqu'à ce que les effets souhaités soient obtenus.

Le blanchissement des microanévrismes n'est pas nécessaire mais il faudrait obtenir au minimum un discret blanchissement grisâtre au niveau de chaque micro-anévrisme.

Les durées d'exposition devraient être aussi longues que possible pour obtenir l'effet désiré sauf si la cible est paracentrale. Dans ce cas, des expositions de durée plus limitée sont préférables.

Il est souhaitable d'éviter de faire un traitement extensif qui entraîne évidemment et ultérieurement de larges plages d'atrophies chorioretiniennes et donc des scotomes juxtacentraux.

Ainsi que cela a été établi par l'ETDRS, le traitement focal initial ne devrait pas être appliqué sur des lésions localisées dans les 300 à 500 μm

Tableau III – Paramètres pour photocoagulation focale.

Diamètre du spot	100-200 μm
Durée d'exposition	0,1-0,3 seconde
Modification de couleur du micro anévrisme	Blanchissement ou opacification du micro-anévrisme ne sont pas nécessaires mais obtenir un changement de couleur blanchâtre.
Augmentation de puissance	10-20 mW

Tableau IV – Paramètres de la photocoagulation en grid.

Dimension du spot	100-200 μm
Durée d'exposition	0,1-0,3 seconde
Intensité de la brûlure	Blanchissement modéré à la limite de visibilité
Augmentation de puissance	10-20 mW
Espacement des spots	Au moins un espace de spot entre chaque spot réalisé

à partir du centre de la zone avasculaire centrale. Le traitement ne doit être appliqué dans les 500 μm que si, au bout de quatre mois de surveillance, l'épaississement rétinien persistait, si de tels traitements ne vont pas détruire le réseau capillaire périfovéal et surtout si l'acuité visuelle est inférieure à 20/40^e. Dans le cas de micro-anévrismes très nombreux, qui nécessiteraient la destruction de zones très étendues de la rétine avec le risque de confluence ultérieure de cicatrices laser, il est souhaitable de pratiquer plutôt un traitement en grid.

Grid laser traitement

Dans l'ETDRS, la stratégie dite « grid laser » pour l'œdème maculaire diffus, consiste en des spots de 50 à 200 μm de diamètre avec une durée d'exposition de 0,1 seconde et une intensité plus légère que celle nécessitée pour la photocoagulation panrétinienne, tout en plaçant chaque impact séparé par le diamètre d'un autre impact.

Les spots laser ne doivent pas être placés dans l'aire du faisceau papillomaculaire ni dans les 500 μm à partir du bord de la papille et du centre de la macula.

Les critères de retraitement sont les mêmes que pour le laser focal : un traitement ultérieur est souhaitable en cas d'œdème maculaire cliniquement significatif, résiduel ou au cours des examens successifs à des intervalles de 4 mois.

Grid laser Photocoagulation : recommandations pratiques

Dans la technique en grid, une série de spots non confluent (100 à 200 μm de diamètre avec un espace entre chaque impact) doivent être placés dans toute la zone de diffusion et ou dans les zones de non-perfusion capillaire, entraînant à chaque fois des taches grisâtres (tableau IV). Trois à quatre cercles concentriques de spots en anneaux sont habituellement utilisés. La grille est centrée sur la ZAC et s'étend jusqu'à deux diamètres papillaires ou jusqu'au bord de la panphotocoagulation préexistante, incluant aussi si le faisceau interpapillomaculaire (mais pas la limite de 500 μm du bord de la papille).

La puissance laser est plus faible que celle employée pour le traitement focal puisque le but de cette grid photocoagulation est d'obtenir des blanchissements à la limite de visibilité, au niveau de la rétine et de l'épithélium pigmentaire. Puisque le degré de l'épaississement rétinien peut varier au cours de l'évolution de l'œdème maculaire diffus, les paramètres de

photocoagulation doivent aussi être modifiés à de nombreuses reprises et au cours de chaque session, nécessitant évidemment des puissances un peu plus élevées dans les zones les plus infiltrées par l'œdème.

De ce fait, il est souhaitable de débiter le traitement laser dans des zones de faible épaississement et de procéder progressivement vers les zones plus épaisses en augmentant progressivement la puissance par accroissement de 10 mW. Une attention toute particulière doit être prise pour traiter les hémorragies intrarétiniennes particulièrement si l'on emploie des longueurs d'onde vertes ou jaunes, puisque leur absorption par les couches internes de la rétine peut altérer la membrane limitante interne et la couche des fibres optiques. Dans de tels cas, les longueurs d'ondes rouges ou infrarouges doivent être utilisées.

Chez quelques patients, du fait de l'augmentation majeure de l'épaississement rétinien, il peut être difficile de préciser la localisation exacte des bords de la zone avasculaire centrale. Dans ces cas, il est rationnel de commencer avec un traitement conservateur. Après la photocoagulation initiale, les diffusions et l'œdème vont régresser partiellement permettant une meilleure définition de la zone avasculaire centrale et permettant de définir les limites du traitement. Dans les cas de traitement bilatéral, il est souhaitable aussi de protéger le raphé médian pour éviter des scotomes paracentraux résiduels.

Photocoagulation dite « en grid modifiée »

En pratique clinique, il est habituel de rencontrer des formes mixtes d'œdème maculaire diabétique dans lesquelles des diffusions focales et des diffusions étendues sont combinées et clairement visibles sur l'angiographie.

Dans de tels cas, l'utilisation d'une technique dite en grid modifiée qui aurait une efficacité comparable à la technique dite ETDRS est souhaitable. Cette technique modifiée a été introduite il y a une quinzaine d'années (Lee et Olk, 1991 ; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987 ; Ferris and Davis, 1999) (64-142-143).

Cette technique consiste initialement en un traitement grid dans les zones de diffusion étendues avec, occasionnellement, un traitement focal dans les zones de diffusion plus localisées situées soit à l'intérieur soit à l'extérieur de cette zone d'œdème diffus. Le traitement grid va entraîner

une amélioration visuelle dans 14,5 % des yeux traités avec une stabilisation dans 60,9 % et une aggravation dans 24,6 % des yeux. La technique de grid modifié est appliquée sur les zones d'œdème périfovéal, y compris le bord de la zone avasculaire centrale, en utilisant 2 à 3 rangées de spots de 100 µm, placés à 100 µm les uns des autres. Les zones résiduelles d'épaississement rétinien et/ou de non-perfusion capillaire sont alors traitées avec des spots de 150 à 200 µm, placés à 200 µm les uns des autres.

Le but final de ce traitement est d'obtenir des impacts à la limite de visibilité au niveau de la rétine et de l'épithélium pigmentaire. Des diffusions focales associées sont traitées par des spots de 100 à 150 µm pour obtenir des impacts un peu plus denses. En outre, un traitement additionnel est utilisé ou suggéré au bout de 3 à 4 mois surtout en cas d'épaississement rétinien atteignant le centre de la zone avasculaire centrale.

Une *approche alternative* est la « grid maculaire modérée » (fig. 10). Avec cette technique, des spots de puissance moyenne, largement espacés, de 50 µm, sont appliqués sur l'ensemble de la zone considérée pour le traitement grid y compris les zones de rétine non épaissies et évitant seulement la région centrale de la fovea. Un total de 200 à 300 impacts également disséminés, d'intensité relativement légère, est habituellement utilisé.

Cependant cette technique « modérée » semble être moins efficace que la technique ETDRS modifiée et semble obtenir un progrès d'acuité visuelle modéré et une réduction moins accentuée de l'épaisseur rétinienne comparée aux techniques précédentes (Olk, 1986) (144).



Fig. 10 – Grid maculaire modérée.

Complications de la photocoagulation

Bien qu'efficace, la technique ETDRS nécessite de placer des impacts assez proches du centre de la macula, ce qui comporte bien évidemment un risque de complications. Ces complications peuvent survenir même si elles sont habituellement transitoires et se résorbent spontanément, mais il est nécessaire de prévenir les patients.

Des brûlures du stroma de l'iris liées à une mauvaise focalisation du laser sont les incidents les plus fréquents observés au cours de la photocoagulation panrétinienne mais sont rarement observés au cours de la photocoagulation maculaire.

La perception de scotomes paracentraux, symptomatiques, est souvent le résultat de la confluence secondaire de spots placés trop près de la fovea. Cette complication est plus habituelle lorsque les longueurs d'ondes bleu-vert sont utilisées pour le traitement maculaire, du fait de l'absorption de cette longueur d'onde par la couche des fibres optiques.

Une des complications les plus importantes des techniques focales ou en grid entraînant une baisse d'acuité visuelle est la survenue d'un impact fovéolaire involontaire.

Ceci peut être évité par une analyse extrêmement précise de la topographie maculaire éventuellement associée à l'angiographie à la fluorescéine qui permet de définir des repères précis de la région fovéale. Si l'œdème est massif et si la localisation exacte de la macula reste difficile, il faut utiliser un filtre cobalt bleu sur la lampe de fente qui peut être utile : la fovea est alors localisée grâce à l'absorption sélective des rayons bleus par le pigment xanthophylle. Il est aussi possible d'envisager que l'opérateur recherche la fixation du patient sur le rayon laser ; cependant dans les cas d'œdème accentué, ce point de fixation peut ne pas correspondre à la fovea anatomique.

Des opérateurs ayant une expérience encore limitée peuvent aussi être gênés par l'utilisation des lentilles de contact inversant l'image, ce qui nécessite d'avoir préalablement indiqué des repères précis sur la macula avant et pendant le traitement. En cas de mauvaise coopération du patient ou de mouvements oculaires ou lorsque le patient ne comprend pas les explications qui lui sont données, il sera donc souhaitable d'utiliser des durées d'exposition très courtes ou même d'envisager une anesthésie péribulbaire.

Il est important aussi d'éviter des impacts trop intenses ou de très courte durée en particulier

dans la photocoagulation focale au laser puisqu'il existe alors un risque de rupture de la membrane de Bruch ou de néovascularisation choroïdienne iatrogénique (fig. 11).

Dans ce cas, une hémorragie immédiate peut annoncer cette rupture de la membrane de Bruch mais cette rupture est rarement cliniquement perceptible.

Une néovascularisation choroïdienne provenant des zones où la membrane de Bruch a été altérée peut se développer entre deux semaines et cinq mois après le traitement (Olk, 1990) (145). Cette néovascularisation choroïdienne iatrogénique habituellement de type II et sous-rétinienne peut être traitée avec succès par photothérapie dynamique et habituellement une simple session de traitement est suffisante pour obtenir la formation d'une cicatrice fibrovasculaire. Il évidemment aussi possible d'envisager des injections intravitréennes d'anti-VEGF.

Pour réduire le risque de cette complication néovasculaire, il est donc recommandé d'utiliser les intensités les plus basses qui permettent d'arriver à obtenir un spot de couleur blanc grisâtre, un diamètre supérieur à 50 μm et d'éviter des applications répétitives sur un même et unique micro-anévrisme.

Une fibrose épitréiniennne est une complication rare du traitement au laser dans la région maculaire et habituellement secondaire à un traitement très intense ou à des traitements directs sur des hémorragies intra-rétiniennes.

Une autre complication sérieuse, associée habituellement à un mauvais pronostic visuel, est le développement de fibrose sous-rétinienne (Guyer *et al.*, 1992 ; Han *et al.*, 1992 ; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2007) (136-137-146). Il existe seulement 8 % de cas de fibrose sous-

rétinienne qui sont directement liés à une photocoagulation au laser focal. Dans ces cas, des bandes de fibrose sous-rétiniennes, provenant, de la cicatrice laser, sont visibles suggérant une rupture de la membrane de Bruch secondaire à des impacts de forte intensité.

La plupart des cas sont corrélés avec la présence d'exsudats lipidiques très denses et, en particulier, après la réabsorption de l'œdème maculaire.

Dans ces cas, la fibrose sous-rétinienne provient d'une métaplasie fibreuse de l'épithélium pigmentaire, stimulée par la présence des exsudats. Les facteurs les plus importants pour le développement de cette fibrose sous-rétinienne comportent la présence d'une exsudation très accentuée dans la région maculaire, habituellement comme une plaque d'exsudats lipidiques et une élévation du taux des lipides sériques avant la photocoagulation laser (DRCNN, 2007) (146). L'étude ETDRS a rapporté la présence de la fibrose sous-rétinienne dans 31 % des patients avec exsudation intense par rapport à 0,05 % des yeux qui ne présentaient pas d'exsudats lipidiques.

L'élargissement de la cicatrice au cours du temps, est une complication qui a été décrite après le traitement en grid pour les œdèmes maculaires diffus chez 5 % à peu près, des cas traités (Lewis *et al.*, 1990) (147).

La cause est habituellement un traitement particulièrement intense qui a entraîné une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire et une atrophie. Si des impacts lasers de petite taille et très intenses sont appliqués très près du centre de la fovea, l'élargissement de leur cicatrice peut entraîner une perte d'acuité visuelle significative.

La survenue de cette complication après le traitement laser pour l'OMD est bien inférieure à celle observée dans les yeux traités par photocoagulation pour des néovascularisations choroïdiennes.

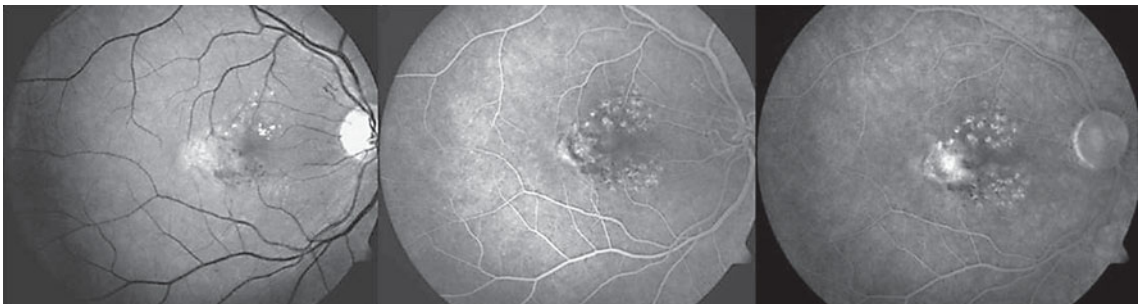


Fig. 11 – Néovascularisation choroïdienne iatrogène.

Photo en anéthyre (gauche) et angiographies, à la phase précoce (centre) et tardive (droite), révélant la présence de NVC visibles, pré-épithéliaux, qui prennent origine à un point de laser, après une photocoagulation en « grid » pour OMD.

La tendance actuelle de diminuer l'énergie et le diamètre des impacts, a aussi réduit la fréquence de cette complication (fig. 12) (Schatz *et al.*, 1991 ; Fong *et al.*, 1997) (148-149).

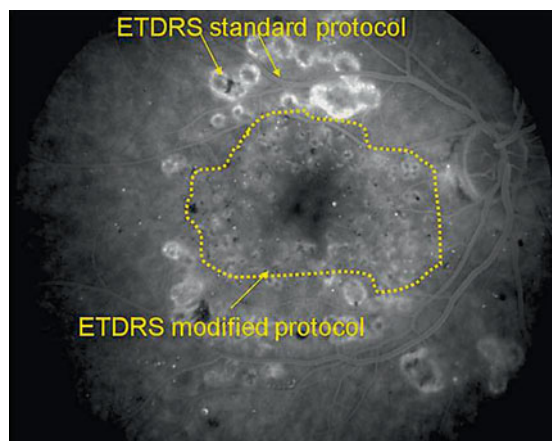


Fig. 12 – Photocoagulation selon le protocole modifié de l'ETDRS versus protocole standard ETDRS. Différences dans les brûlures laser. Les impacts laser ont été appliqués au-dessus de la région maculaire selon le standard ETDRS, ils apparaissent plus étendus, plus confluents par rapport aux spots qui ont été placés selon la méthode en grid en utilisant des spots de diamètre plus petit et de plus faible intensité.

Progrès dans la photocoagulation laser

Photocoagulation modérée ou subliminaire

La photocoagulation au laser est un processus photothermique dans lequel la chaleur est produite par l'absorption de l'énergie laser sur des tissus cibles. Cette modalité de traitement est le traitement standard d'un grand nombre d'affections rétinienne et choroïdienne. L'évolution finale de cette photocoagulation est l'apparition d'un blanchissement visible de la rétine qui signe que la rétine elle-même a été altérée par l'effet thermique.

Cette atteinte tissulaire thermique est à l'origine de plusieurs complications potentielles, en particulier une fibrose pré- et sous-rétinienne, une néovascularisation choroïdienne et l'extension progressive de la surface des cicatrices laser.

Un traitement laser modéré ou léger, faiblement invasif, pour l'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif a été comparé à la photocoagulation conventionnelle dans une étude prospective et randomisée (Bandello *et al.*, 2005) (129).

Des niveaux relativement bas d'énergie ont été utilisés pour obtenir des impacts à la limite de visibilité au niveau de l'épithélium pigmentaire.

Cette étude de 29 yeux a suggéré que cette photocoagulation subliminaire est aussi effective que la photocoagulation conventionnelle pour réduire l'épaisseur de la rétine fovéale et l'amélioration de l'acuité visuelle. Plus récemment, des irradiations laser subliminaires et non visibles au niveau de la rétine ont été proposées comme une modalité de traitement moins agressive et associée à moins d'effets secondaires et avec le même résultat d'efficacité (Lanzetta *et al.*, 2001) (150).

Photocoagulation rétinienne micropulse

Des impacts de photocoagulation subliminaires, non visibles, avec des photocoagulateurs émettant des impacts répétitifs (micropulse) ont été proposés pour diminuer ou minimiser une altération rétinienne non nécessaire.

Dans cette irradiation micropulse, les impacts (pulse enveloppe) contiennent une série de très brèves micropulsations. Le train de ces micropulsations a une fréquence caractéristique ou un taux de répétition en hertz ainsi qu'un cycle bien connu, le pourcentage de temps pendant lequel le laser est en marche pendant l'enveloppe de temps.

Typiquement, un train de pulsations répétitives, brèves et de faible énergie est utilisé pour localiser l'atteinte par le laser à son niveau minimum pour entraîner une réponse biologique et n'entraînant pas de dommage aux tissus de voisinage. Chaque pulsation induit une élévation de température qui diminue très rapidement dans l'espace entre les pulsations de telle sorte que le gradient thermique sur les structures adjacentes reste au niveau du seuil pour obtenir des altérations visibles.

Ce type de traitement laser ne laisse pas de signes cliniques visibles de l'exposition laser sur les tissus rétinien et de ce fait n'est pas détectable ophtalmoscopiquement (Dorin, 2003) (151). Cependant l'OCT peut être utilisé pour détecter des modifications précoces de réflectivité rétinienne pendant ce traitement (Lanzetta *et al.*, 2008) (152).

Le Oculight SLx laser système (Iridex Corporation, Mountain View, Calif., États-Unis) est un laser diode infrarouge à 810 nm qui peut être utilisé soit à type continu pour la photocoagulation conventionnelle soit pour la photocoagulation subliminaire avec des micropulsations.

Un traitement typique à micropulsations emploie une exposition de 200 ms enveloppant 100 micropulsations de 0,3 ms (50 Hz, 15 % de duty cycle).

Des irradiations laser répétées avec pulsation semblent localiser l'effet thermique au niveau de la couche de l'épithélium pigmentaire. Les pulsations très courtes ne laissent que très peu de temps pour la conduction de la chaleur depuis la cellule de l'épithélium pigmentaire vers le tissu de voisinage.

L'efficacité du laser diode subliminaire dans les cas d'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif a été évaluée sur 18 cas avec une épaisseur rétinienne minimale de 223 μm traités avec irradiations micropulse. Trois mois après ce traitement, 67 % des cas avaient été améliorés avec une réduction moyenne de l'épaisseur rétinienne de 298 μm (Luttrull et Spink, 2006) (153).

La photocoagulation laser diode micropulse ou continue à 800 nm a été utilisée pour traiter 59 patients avec œdème maculaire diabétique (Friberg et Karatza, 1997) (154). Dans cette étude, 40 cas n'avaient eu aucun autre traitement. Six mois après l'irradiation laser, 76 % des cas traités pour la première fois et 67 % des cas qui avaient déjà eu un traitement initial ont obtenu une amélioration de leur œdème. L'acuité visuelle s'est améliorée et stabilisée chez 91 et 73 % des traitements initiaux et des traitements répétitifs respectivement.

Le traitement laser à micropulsation a aussi été étudié sur une série de 39 yeux avec œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche rétinienne veineuse ou de maculopathie diabétique (Moormann et Hamilton, 1999) (155). La réduction de l'œdème maculaire est obtenue dans 56,5 % des yeux et 97 % des cas ont maintenu ou amélioré leur acuité visuelle à la visite de contrôle du 6^e mois.

L'évolution à long terme de la fonction visuelle après photocoagulation diode laser subliminaire et micropulse pour l'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif a été rapportée pour une série de 25 yeux (Sivaprasad *et al.*, 2007) (156). L'acuité visuelle a été stabilisée ou améliorée chez 84 % des yeux traités à la fin de la première année. Au bout de trois années de surveillance, 92 % des cas avaient maintenu une vision stable. L'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif a diminué chez 92 % des yeux et a disparu chez 88 % au cours de la première année. Au cours de la seconde année, 92 % ont montré une résolution complète de l'œdème maculaire diabétique.

Des récurrences d'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif ont été notées chez 28 % des patients au bout de la troisième année de surveillance.

Récemment, les résultats d'une étude clinique prospective, contrôlée et randomisée en comparant la photocoagulation au laser diode subliminaire et micropulse à la photocoagulation au laser vert conventionnel pour des cas d'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif ont été rapportés (Figueira *et al.*, 2009) (157). 84 yeux (53 patients) ont été assignés d'une manière randomisée soit au laser micropulse soit au laser conventionnel. Aucune différence statistique dans l'évolution de l'acuité visuelle, la sensibilité au contraste et l'épaisseur rétinienne n'a été observée entre les deux groupes ni initialement, ni à 4, ni à 12 mois. Les photos du fond de l'œil ont été obtenues pour 82 yeux au 12^e mois et les cicatrices laser ont été détectées dans 14 % des cas traités en micropulse et dans 59 % des yeux traités par le laser conventionnel.

Traitement rétinien sélectif

Un traitement sélectif au niveau de la rétine est une modalité de laser qui peut être utilisée pour des affections rétiniennes associées à une dégénérescence de l'épithélium pigmentaire.

Le but de ce traitement est d'atteindre électivement les cellules épithéliales pigmentaires sans altérer les photorécepteurs et ainsi d'éviter le scotome secondaire sans atteindre non plus la rétine neurosensorielle ni la choroïde (Brinkmann *et al.*, 2006) (158).

Typiquement, la diffusion de chaleur depuis l'épithélium pigmentaire se fait à la vitesse d'environ 1 $\mu\text{m}/\text{s}$. Ainsi l'exposition au laser traditionnel de 100 ms et plus entraîne une élévation de chaleur relativement notable. Un traitement rétinien sélectif implique la délivrance de 30 pulsations lumineuses au bout de 1,7 μs à un taux de répétition de 100 Hz utilisant une fréquence de 527 nm double Q-switched Nd:YLF laser. Des irradiations répétées avec des impulsions de très courte durée semblent limiter l'énergie au niveau de l'épithélium pigmentaire tout en épargnant les photorécepteurs.

Alors que la photocoagulation avec laser argon standard entraîne une tache blanc-grisâtre visible à l'ophtalmoscope, les lésions produites avec ce traitement sélectif ne sont pas visibles mais peuvent être détectées sur l'angiographie à la fluorescéine. Cela diffère des photocoagulations à micropulsations dans lesquelles les impacts des lasers ne sont pas visibles ni à l'ophtalmoscope ni en angiographie. Il est possible que des impacts lasers pulsés de moins d'une mini-seconde ou

même d'une micro-seconde aient des résultats non équivalents dans la localisation des effets d'irradiation du laser vers l'épithélium pigmentaire ou vers les granules de mélanine.

Les effets du traitement sélectif Q-switched laser pulses, de seulement 8 ns, ont récemment été étudiés sur un modèle de lapin avec un laser YAG double fréquence (Framme *et al.*, 2008) (159). Le seuil d'altération ophtalmoscopique et angiographique a été de 266 et de 72 mJ/cm² respectivement pour une répétition de 10 pulsations. L'examen histologique des lésions a montré une altération de l'épithélium pigmentaire avec une membrane de Bruch intacte. Cependant une altération sélective de l'épithélium pigmentaire sans affecter les photorécepteurs peut rarement être obtenue avec une marge de sécurité suffisante.

Récemment, un traitement sélectif a été évalué sur série de 19 patients avec diverses affections maculaires, y compris l'œdème maculaire diabétique avec des pulsations de 200 ns de 1,7 µs. Les modifications ophtalmoscopiques et angiographiques ont été analysées. Dans le groupe traité par des séries de 200 ns, pratiquement tous pouvaient être retrouvés sur les angiographies mais ils ne pouvaient pas être visualisés microscopiquement (Framme *et al.*, 2008) (160).

Traitement de régénérescence rétinienne

Une technique de traitement avec régénérescence rétinienne (Ellex Medical, Adelaide, Australie) a été proposée comme une modalité de traitement qui utilise des impacts particulièrement courts pour stimuler l'épithélium pigmentaire et de nouvelles proliférations de l'épithélium pigmentaire avec diminution de l'évolution de la maladie rétinienne.

Le but de ce traitement est d'entraîner la migration des cellules de l'épithélium pigmentaire comme une sorte de biostimulation, libérant des MMP. Le système laser de traitement pour régénérescence rétinienne de Ellex utilise un laser Nd:YAG Q-switched double fréquence pour produire des pulsations de 3 ns à 523 nm.

Un résultat préliminaire a été rapporté sur une série de 29 yeux avec œdème maculaire diabétique qui ont été traités par ce système. L'épaisseur maculaire centrale, au bout de 3 mois, avait diminué de plus de 5 % dans 55 % des yeux, était restée stable dans 24 % des cas et avait augmenté dans 20 % des yeux. La majorité des patients a observé une amélioration d'acuité visuelle sans aucun signe d'altération liée au laser au niveau

des photorécepteurs, démontré par micropérimétrie (Hamilton, 2007) (161).

Photocoagulation semi-automatique avec le Pattern Scan Laser

Le Pattern Scan Laser (Pascal, Optimedica Corporation, Santa Clara, Calif., États-Unis) est un laser Nd:YAG à fréquence doublée qui produit des rayonnements laser avec une longueur d'onde de 532 nm et peut délivrer de multiples spots selon un schéma prédéterminé. Il est basé sur un système de scanner galvanométrique (Blumenkranz *et al.*, 2006) (162).

Les deux sorties de laser envoient des coordonnées dans l'axe des x et dans l'axe des y vers un galvanomètre x-y qui modifie l'angle du miroir pour la délivrance des impacts à pulsation laser. Le photocoagulateur Pascal peut délivrer une série de différents schémas de laser.

L'opérateur peut sélectionner les différents schémas, le nombre des spots et l'espace entre les spots. Des schémas prédéterminés comportent soit des spots uniques, soit des spots en carré, ou de surface octogonale, ou en quadrant, des « grids » maculaires entières ou modifiées, des arcs triples, ou des arcs avec une seule ligne d'impact.

Pour permettre au système de fournir des spots multiples, la durée des pulsations est réduite à 10 ou 20 ms. Ces durées de pulsation relativement courtes sont associées avec une diminution de l'énergie et donc une diminution de la production de chaleur vers les tissus de voisinage. Théoriquement, la diffusion antérieure diminue, ce qui entraîne moins d'atteinte de la rétine interne et des fibres optiques et une moindre diffusion vers l'arrière qui entraîne moins de gêne pour le patient. Cela permet des modalités de traitement moins invasives et une procédure moins longue que pour le traitement conventionnel.

Typiquement, le photocoagulateur Pascal permet un blanchissement uniforme avec moins d'extension secondaire des surfaces de cicatrice. La possibilité d'une application très rapide sur une surface extrêmement précise avec une disposition précise de chaque impact permet au médecin de délivrer un traitement bien coordonné avec des espaces entre les impacts très précis, même en l'absence d'impacts ophtalmoscopiquement aisément visibles. Ceci est particulièrement utile dans les traitements subliminaires et permet une meilleure disposition de ces lésions selon un schéma très déterminé.

Conclusion

Au cours des années précédentes, les progrès du traitement laser pour les affections rétinienues ont été orientés essentiellement vers la diminution de l'effet disruptif que la photocoagulation laser entraîne sur les tissus rétinienues.

Dans ce but, les durées de pulsations doivent être diminuées pour réduire la conduction thermique et préserver la neurorétine. Cependant, des expositions de courte durée peuvent diminuer la marge de sécurité entre les impacts liminaires et les impacts photodisruptifs.

De ce fait, les possibilités de traitement efficace doivent être individualisées avec beaucoup de prudence. De plus, il est nécessaire que le médecin connaisse exactement la dose de laser qui a été délivrée, même en l'absence d'impacts visibles à l'examen du fond de l'œil.

Vitrectomie

Lewis et Van Effentere ont été les premiers à apporter les résultats d'un traitement chirurgical pour l'œdème maculaire diabétique par traction (Lewis *et al.*, 1992 ; Van Effentere *et al.*, 1993) (5, 163).

Cette intervention consiste en une vitrectomie avec pelage du cortex vitréen. Ces résultats ont

été confirmés dans les premières études (Pendergast *et al.*, 2000) (22).

Leur étude concerne une série de 55 yeux avec un suivi de 23 mois en moyenne.

Après la vitrectomie, 27 yeux (49 %) ont gagné au moins deux lignes d'acuité visuelle, 23 (42 %) ont une acuité stable et 5 yeux (9 %) ont une perte d'au moins deux lignes. Les auteurs ont décrit une diminution de l'aspect clinique de l'œdème maculaire cystoïde pour 52 patients (95 %), et sa disparition complète pour 45 patients (92 %).

D'autres études ont confirmé des résultats utiles de la vitrectomie pour l'œdème maculaire tractionnel (tableau V) (Harbour *et al.*, 1996 ; Massin *et al.*, 2003 ; Gandorfer *et al.*, 2000) (6, 20, 164).

Le pronostic fonctionnel est même meilleur lorsque la vitrectomie a été pratiquée à un stade relativement précoce.

Les auteurs ont aussi rapporté leur expérience de vitrectomie pour l'œdème maculaire sans aucun signe de traction vitréo-maculaire. Les résultats sont plus controversés car ce sont des résultats rétrospectifs et qui n'ont pas encore été clairement confirmés (Ikeda *et al.*, 1999 ; Ikeda *et al.*, 2000 ; Otani et Kishi, 2000 ; Yamamoto *et al.*, 2001) (165-168).

Les résultats de cinq études randomisées ont été récemment publiés (tableau VI) (Kumar *et al.*,

Tableau V – Résultats de la vitrectomie sur des yeux présentant un œdème maculaire diffus combiné à une hyaloïde postérieure épaissie et contractée.

Études	Yeux	Amélioration de l'AV \geq 2 lignes	Amélioration anatomique	Surveillance en mois
(Lewis <i>et al.</i> , 1992) (5)	10	6 (60 %)	10 (100 %)	16
(Van Effentere <i>et al.</i> , 1993) (163)	22	22 (100 %)	19 (86 %)	14
(Harbour <i>et al.</i> , 1996) (6)	7	4 (57 %)	6 (86 %)	12
(Pendergast <i>et al.</i> , 2000) (22)	5	27 (49 %)	52 (95 %)	23
(Gandorfer <i>et al.</i> , 2000) (164)	10	10 (100 %)	10 (100 %)	16
(Massin <i>et al.</i> , 2003) (20)	7	5 (70 %)	7 (100 %)	18

AV : acuité visuelle.

Tableau VI – Résultats des études randomisées pour la vitrectomie dans des yeux avec œdème maculaire diffus mais sans traction vitréo-maculaire.

Études	Yeux	Type d'intervention	Amélioration de l'AV \geq 2 lignes	OCT : diminution moyenne de l'épaisseur rétinienne
(Stolba <i>et al.</i> , 2005) (171)	56	PPV + ILM vs évolution spontanée	52 % 13 %	63 μ m nul
(Thomas <i>et al.</i> , 2005) (21)	40	PPV + ILM vs Laser	NS	73 μ m 29 μ m
(Yanyali <i>et al.</i> , 2005) (173)	24	PPV + ILM vs Laser	50 % 25 %	219 μ m 29 μ m
(Patel <i>et al.</i> , 2006) (170)	15	PPV vs Laser	NS	27 μ m (NS) 107 μ m
(Kumar <i>et al.</i> , 2007) (169)	12	PPV + ILM vs Laser	6 (50 %), NS 3 (25 %)	300 μ m 106 μ m

NS = non significatif ; PPV = vitrectomie pars plana.

2007 ; Patel *et al.*, 2006 ; Stolba *et al.*, 2005 ; Thomas *et al.*, 2005 ; Yanyali *et al.*, 2005) (169-173). Ces différentes études comparent les résultats de la vitrectomie avec pelage de la membrane limitante interne (dans trois études) au traitement par laser (dans quatre autres études) et l'évolution spontanée de l'œdème maculaire (dans une des études) (Stolba *et al.*, 2005) (171).

Ces différents travaux concernent cependant un petit nombre de patients et les résultats paraissent quelque peu contradictoires. Seuls Yanyali et ses collègues ont montré des résultats utiles de la vitrectomie dans une étude d'une série de 24 yeux, à la fois en termes d'acuité visuelle et en termes de réduction de l'épaisseur maculaire. En outre les patients du groupe laser ont reçu seulement une session de photocoagulation. Stolba et collègues ont mis en évidence une amélioration significative d'acuité visuelle mais ont moins de résultats concernant l'épaisseur rétinienne. Thomas et Patel n'ont pas mis en évidence de différences significatives dans ces deux traitements malgré une certaine préférence pour le laser.

Kumar n'a pas obtenu de différences significatives dans l'amélioration de l'acuité visuelle entre les différents groupes. Ainsi, ces études randomisées n'ont pas réussi à démontrer l'avantage et la nécessité de recommander une vitrectomie pour l'œdème maculaire diabétique sans traction associée.

Surveillance et pronostic ultérieurs

L'évolution de l'œdème maculaire diabétique est relativement lente. Elle peut être favorable avec des améliorations et des reprises évolutives probablement liées à des facteurs systémiques et généraux tels que la pression artérielle et le niveau de glycémie (Massin-Korobelnik *et al.*, 1994 ; Polito *et al.*, 2006) (174, 175).

Dans le groupe contrôle d'ETDRS, seulement 15 % des patients avec œdème maculaire cliniquement significatif ont une perte d'acuité visuelle significative après trois ans de suivi (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985) (3).

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

Les facteurs de mauvais pronostic visuel comportent la durée prolongée de l'œdème, une non-perfusion maculaire accentuée, l'existence

de plaques d'exsudats lipidiques rétro-fovéolaires ou de fibrose rétro-fovéolaire.

Conclusion

L'œdème maculaire diabétique reste *une des premières causes* de perte d'acuité visuelle dans les populations en âge de travailler et sa fréquence va augmenter du fait du développement très accentué de l'incidence du diabète sucré dans le monde entier.

Le **traitement laser** reste le standard habituel de traitement pour les pertes d'acuité visuelle liées à l'œdème maculaire diabétique. Des efforts ont été effectués au cours des récentes années pour permettre au traitement laser d'être moins agressif et avec moins de complications associées.

Dans quelques études cliniques, des approches thérapeutiques *laser subliminaires* ont semblé être aussi efficaces que les techniques classiques.

Bien qu'il existe encore relativement peu de preuves solides, une technique moins destructive utilisant un niveau d'énergie moins important est habituellement préférée par de nombreux ophtalmologistes en routine clinique.

Une amélioration très nette des **moyens de diagnostic** a aussi beaucoup modifié le traitement de l'œdème maculaire diabétique.

Outre l'angiographie à la fluorescéine, l'arrivée de l'OCT et du SD-OCT et leur utilisation régulière en clinique ont été particulièrement importantes pour obtenir une interprétation correcte des mécanismes pathogéniques liés à la survenue de l'œdème maculaire.

Ceci, en particulier, lorsqu'il existe des *adhérences anormales* de la hyaloïde postérieure ce qui a amené la vitrectomie par la pars plana à être utilisée d'une manière plus rationnelle que la photocoagulation au laser.

L'OCT est aussi nécessaire lorsque la quantification de l'œdème sert de base pour déterminer l'efficacité des différentes modalités de traitement à la fois dans les études cliniques dans la pratique courante.

La possibilité d'une **approche intravitréenne** pour le traitement des affections des segments postérieurs en utilisant différentes drogues est une des plus importantes innovations dans le domaine de l'œdème maculaire au cours des dernières années.

Les **stéroïdes** et les drogues **anti-VEGF** peuvent actuellement être injectés à l'intérieur de l'œil,

dans la cavité vitréenne, permettant d'obtenir des fortes concentrations avec relativement peu ou pas d'effet systémique.

Des études cliniques multicentriques ont déjà été terminées ou sont en cours.

Dans les toutes prochaines années, de nouvelles médications vont devenir disponibles permettant au traitement de l'œdème maculaire diabétique d'être encore plus efficace.

Considérant la **complexité de la pathogénie** de l'œdème maculaire diabétique, il est aussi possible qu'une combinaison de différentes approches thérapeutiques devienne très rapidement la méthode thérapeutique de choix pour cet œdème maculaire diabétique.

Références

- King H, Aubert RE, Herman WH (1998) Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21: 1414-31
- Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW (1999) Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 14: 240-8
- Early Treatment Diabetic retinopathy Study Research Group (1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 103: 1796-1806
- Weinberger D, Fink-Cohen S, Gatton D, *et al.* (1995) Non-retinovascular leakage in diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 79: 728-31
- Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV (1992) Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 99: 753-9
- Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HWJ, Rubsam PE (1996) Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 121: 405-13
- Kang SW, Park CY, Ham DI (2004) The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 137: 313-22
- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, *et al.* and Global Diabetic Retinopathy Project Group (2003) Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 110: 1677-82
- Girach A, Lund-Andersen H (2007) Diabetic macular oedema: a clinical overview. *Int J Clin Prac* 61: 88-97
- Williams R, Airey M, Baxter H, *et al.* (2004) Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systemic review. *Eye* 18: 963-83
- Varma R, Torres M, Peña F, *et al.*, Los Angeles Latino Eye Study Group (2004) Prevalence of diabetic retinopathy in adult latinos. *Ophthalmology* 111: 1298-1306
- Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, *et al.* (2004) Detection of diabetic foveal edema. Contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 122: 330-5
- Massin P, Girach A, Erginay A, Gaudric A (2006) Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 84: 466-74
- Otani T, Kishi S, Maruyama Y (1999) Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 127: 688-93
- Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, *et al.* (2009) Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116: 914-20
- Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S (2005) Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 83: 63-6
- Catier A, Tadayoni R, Paques M, *et al.* (2005) Optical coherence tomography characterization of macular edema according to various etiology. *Am J Ophthalmol* 140: 200-6
- Gaucher D, Sebah C, Erginay A, *et al.* (2008) Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 145: 289-96
- Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, *et al.* (2005) Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 139: 807-13
- Massin P, Duguid G, Erginay A, *et al.* (2003) Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 135: 169-77
- Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw AH (2005) Frequency and associations of a taut thickened posterior hyaloid, partial vitreomacular separation, and subretinal fluid in patients with diabetic macular edema. *Retina* 25:883-8
- Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, *et al.* (2000) Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 130: 178-86
- Uchino E, Uemura A, Ohba N (2001) Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 119: 1475-9
- Hee MR, Puliafito CA, Wong C, *et al.* (1995) Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 113: 1019-29
- Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, *et al.* (1998) Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 105: 360-70
- Massin P, Haouchine B, Gaudric A (2001) Macular traction detachment and diabetic edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 132: 599-600
- Polito A, Del Borrello M, Isola M *et al.* (2005) Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping using Stratus Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol* 123: 1330-37
- Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, *et al.* (2009) Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Investigative ophthalmology & visual science* 50: 3432-7
- Menke MN, Dabov S, Knecht P, Sturm V (2009) Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 147: 467-72
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2007) Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss Optical Coherence Tomography in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114: 1520-5
- Strom C, Sander B, Larsen N, *et al.* (2002) Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 241-5
- Klein R, Moss SE, Klein BE, *et al.* (1989) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 96: 1501-10

33. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ (1995) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102: 7-16
34. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ (1998) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII: The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 105: 1801-15
35. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, *et al.* (1995) Clinically significant macular edema in type I diabetes: incidence and risk factors. *Ophthalmology* 102: 1170-6
36. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1997) Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 46: 271-86
37. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2000) Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342: 381-9
38. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I (2004) Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications* 18: 211-5
39. Roy MS, Affouf M (2006) Six-year progression of retinopathy and associated risk factors in African American patients with type 1 diabetes mellitus: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 124: 1297-1306
40. White NH, Sun W, Cleary PA, *et al.* (2008) 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* 126: 1707-15
41. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) *Lancet* 352: 837-53
42. UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 708-13
43. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, *et al.* (2004) Risk of progression of retinopathy and visual loss related to tight control of blood pressure in Type 2 diabetes mellitus. UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 122: 1631-40
44. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, *et al.* UK Prospective Diabetes Study (IKPDS) Group (2001) Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med* 18: 178-84
45. Kohner EM (2008) Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med* 25: 20-4
46. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, *et al.* (2000) Association of Systolic Blood Pressure with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective Observational Study. *BMJ* 321: 412-9
47. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, *et al.* (2009) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: The Twenty-five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology* 116: 497-503
48. Davis MD, Beck RW, Home PD, *et al.* (2007) Early retinopathy progression in four randomized trials comparing insulin glargine and NPH (corrected) insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115: 240-3
49. Jaross N, Ryan P, Newland H (2005) Incidence and progression of diabetic retinopathy in an Aboriginal Australian population: results from the Katherine Region Diabetic Retinopathy Study (KRDRS): Report no. 2. *Clin Experiment Ophthalmol* 33: 26-33
50. Funatsu H, Yamashita H (2003) Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic Physiol Opt* 23: 495-501
51. Sjolie AK (2007) Prospects for angiotensin receptor blockers in diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 76: S31-9
52. West KM, Erdreich LJ, Stober JA (1980) A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 29: 501-8
53. Knuiaman MW, Welborn TA, McCann VJ, *et al.* (1986) Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 35: 1332-9
54. Jerneld B (1988) Prevalence of diabetic retinopathy: a population study from the Swedish island of Gotland. *Acta Ophthalmol* 188: 3-32
55. Kostraba JN, Klein R, Dorman JS, *et al.* (1991) The Epidemiology of Diabetes Complications Study: IV. Correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol* 133: 381-91
56. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE (1993) The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 100: 862-7
57. Klein R, Moss SE, Klein BE (1993) Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 100: 1140-6
58. Romero P, Baget M, Mendez I, *et al.* (2007) 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* 21: 172-180
59. Klein R, Klein BE, Davis MD (1983) Is cigarette smoking associated with diabetic retinopathy? *Am J Epidemiol* 118: 228-38
60. Moss SE, Klein R, Klein BE (1996) Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 103: 1438-42
61. Chew EY, Klein ML, Ferris III FL, *et al.* (1996) Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 114: 1079-84
62. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM (2002) Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 56: 1-11
63. Rechtman E, Harris A, Garzozzi HJ, Ciulla TA (2007) Pharmacologic therapies for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 1: 383-91
64. Lee CM, Olk RJ (1991) Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 98: 1594-602
65. Tsaprouni LG, Ito K, Punchedard N, Adcock IM (2002) Triamcinolone acetonide and dexamethasone suppress TNF-alpha-induced histone H4 acetylation on lysine residues 8 and 12 in mononuclear cells. *Ann N Y Acad Sci* 973: 481-3
66. Juergens UR, Jager F, Darlath W, *et al.* (2004) Comparison of in vitro-activity of commonly used topical glucocorticoids on cytokine- and phospholipase inhibition. *Eur J Med Res* 9: 383-90
67. Tong JP, Lam DS, Chan WM, *et al.* (2006) Effects of triamcinolone on the expression of VEGF and PEDF in human retinal pigment epithelial and human umbilical vein endothelial cells. *Mol Vis* 12: 1490-5
68. Kim YH, Choi MY, Kim YS, *et al.* (2007) Triamcinolone acetonide protects the rat retina from STZ-induced acute inflammation and early vascular leakage. *Life Sci* 81: 1167-73
69. Zhang SX, Wang JJ, Gao G, *et al.* (2006) Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is an endogenous antiinflammatory factor. *FASEB J* 20: 323-5

70. Abelson MB, Butrus S (1994) Corticosteroids in ophthalmic practice. In: Abelson MB, Neufeld AH, Topping TM, eds. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia, PA: W.B. Saunders 1014
71. Mizuno S, Nishiwaki A, Morita H, *et al.* (2007) Effects of periocular administration of triamcinolone acetonide on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 2831-6
72. Audren F, Erginay A, Haouchine B, *et al.* (2006) Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse macular edema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 84: 624-30
73. Jonas JB, Kamppeiter BA, Harder B, *et al.* (2006) Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 22: 200-7
74. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, *et al.* (2006) Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 113: 1533-8
75. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2008) A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 115: 1447-9, 9 e1-10
76. Hauser D, Bukelman A, Pokroy R, *et al.* (2008) Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema: comparison of 1, 2, and 4 mg. *Retina* 28: 825-30
77. Kim JE, Pollack JS, Miller DG, *et al.* (2008) ISIS-DME: a prospective, randomized, dose-escalation intravitreal steroid injection study for refractory diabetic macular edema. *Retina* 28: 735-40
78. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, *et al.* (2003) Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 110: 681-6
79. Audren F, Tod M, Massin P, *et al.* (2004) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 3435-41
80. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET, Jr. (2004) Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 24: 676-98
81. Geroski DH, Edelhauser HF (2001) Transscleral drug delivery for posterior segment disease. *Adv Drug Deliv Rev* 52: 37-48
82. Olsen TW, Edelhauser HF, Lim JI, Geroski DH (1995) Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 1893-903
83. Kato A, Kimura H, Okabe K, *et al.* (2004) Feasibility of drug delivery to the posterior pole of the rabbit eye with an episcleral implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 238-44
84. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, *et al.* (2005) Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 3845-9
85. Cardillo JA, Melo LA, Jr., Costa RA, *et al.* (2005) Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112: 1557-63
86. Ozdek S, Bahceci UA, Gurelik G, Hasanreisoglu B (2006) Posterior subtenon and intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications* 20: 246-51
87. Veritti D, Lanzetta P, Perissin L, Bandello F (2009) Posterior juxtасcleral infusion of modified triamcinolone acetonide formulation for refractory diabetic macular edema: one-year follow-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 2391-7
88. Graham RO, Peyman GA (1974) Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 92: 149-54
89. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw Hill
90. Fialho SL, Behar-Cohen F, Silva-Cunha A (2008) Dexamethasone-loaded poly(epsilon-caprolactone) intravitreal implants: a pilot study. *Eur J Pharm Biopharm* 68: 637-46
91. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, *et al.* (2007) Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 125: 309-17
92. Ashton P, Blandford DL, Pearson PA, *et al.* (1994) Review: implants. *J Ocul Pharmacol* 10: 691-701
93. Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, *et al.* (2000) Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 3569-75
94. Hsu J (2007) Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr Opin Ophthalmol* 18: 235-9
95. Pearson P, Levy B, Comstock T (2006) Fluocinolone Acetonide Implant Study Group. Fluocinolone acetonide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 3-year results of a multicenter clinical trial. In: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Ft. Lauderdale, FL
96. Elliott D, Dugel PU, Cantrill HL, *et al.* (2008) I-vation TA: 18 month results from phase I safety and preliminary efficacy study. In: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Ft. Lauderdale, FL
97. Hu M HG, Karasina F, Wong VG (2008) Verisome, a Novel injectable, Sustained Release, Biodegradable, Intraocular Drug Delivery System and Triamcinolone Acetonide. In: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. Ft. Lauderdale, FL
98. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, *et al.* (2002) Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 47 Suppl 2: S253-62
99. Grant MB, Afzal A, Spoerri P, *et al.* (2004) The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 13: 1275-93
100. Cunningham ET Jr., Adamis AP, Altaweel M, *et al.* (2005) A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112: 1747-57
101. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, *et al.* (2006) Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 142: 961-9
102. Shah SM NQ, Tatlipinar S, *et al.* (2006) One-year results of the READ study: ranibizumab for edema of the macula in diabetes. In: Retina Society Annual Meeting. Cape Town
103. Nguyen QD HJ, Shah SM *et al.* (2008) The READ 2 Investigators. Six month results of the READ 2 study: Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes, a Phase 2 clinical trial. In: American Academy of Ophthalmology 2008 Annual Meeting; 2008 9 November 2008; Atlanta, GA, USA
104. Massin PG (2008) Ranibizumab in Diabetic Macular Edema. In: Joint Meeting of the American Academy of Ophthalmology (AAO) and the European Society of Ophthalmology (SOE). Atlanta, Georgia
105. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, *et al.* (2007) A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114: 1860-7
106. Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N, *et al.* (2008) Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone

- for refractory macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246: 483-9
107. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, *et al.* (2009) Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116: 1142-50
 108. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, *et al.* (2008) Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 92: 76-80
 109. Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A (2002) Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol* 86: 902-9
 110. Trese MT (2000) Enzymatic vitreous surgery. *Semin Ophthalmol* 15: 116-21
 111. Hermel M, Schrage NF (2007) Efficacy of plasmin enzymes and chondroitinase ABC in creating posterior vitreous separation in the pig; a masked, placebo-controlled in vivo study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245: 399-406
 112. Stefansson E, Loftsson T (2006) The Stokes-Einstein equation and the physiological effects of vitreous surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 84: 718-9
 113. Quiram PA, Leverenz VR, Baker RM, *et al.* (2007) Microplasmin-induced posterior vitreous detachment affects vitreous oxygen levels. *Retina* 27: 1090-6
 114. Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, Grillone LR (2005a) Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of a single intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrace) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 140: 573-84
 115. Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, Grillone LR (2005b) Safety results of two phase III trials of an intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrace) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 140: 585-97
 116. Sakuma T, Tanaka M, Mizota A, *et al.* (2005) Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 3295-9
 117. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW, van Hagen PM (2005) Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 89: 533-6
 118. Theodossiadis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP (2007) Tumor necrosis factor antagonists: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retina* 27: 399-413
 119. Giansanti F, Ramazzotti M, Vannozzi L, *et al.* (2008) A pilot study on ocular safety of intravitreal infliximab in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 1151-6
 120. New and In-development Treatments For Diabetic Macular Edema. (Accessed April 4, 2009, at <http://www.retinalphysician.com/article.aspx?article=101898>.)
 121. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, *et al.* (2009) An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 93: 144-9
 122. Macusight announces positive initial results from phase 1 study of sirolimus in diabetic macular edema. (Accessed April 4, 2009, at http://www.frazierhealthcare.com/pdf/Macusight_100107.pdf.)
 123. Ozerdem U, Mach-Hofacre B, Cheng L, *et al.* (2000) The effect of prinomastat (AG3340), a potent inhibitor of matrix metalloproteinases, on a subacute model of proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 20: 447-53
 124. Gao G, Li Y, Zhang D, *et al.* (2001) Unbalanced expression of VEGF and PEDF in ischemia-induced retinal neovascularization. *FEBS Lett* 489: 270-6
 125. Stellmach V, Crawford SE, Zhou W, Bouck N (2001) Prevention of ischemia-induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 2593-7
 126. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, *et al.* (2002) Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 821-9
 127. Duh EJ, Yang HS, Haller JA, *et al.* (2004) Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor: implications for ocular angiogenesis. *Am J Ophthalmol* 137: 668-74
 128. Jittpoonkuson T, Garcia P, Rosen RB (2009) Correlation between fluorescein angiography and spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis of cystoid macular edema. *Br J Ophthalmol* published online December 3 2009
 129. Bandello F, Polito A, Del Borrello M, *et al.* (2005) "Light" versus "classic" laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 89: 864-70
 130. Stefansson E (2001) The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand* 79: 435-40
 131. Wolbarsht ML, Landers MBI (1980) The rationale of photocoagulation therapy for proliferative diabetic retinopathy: A review and a model. *Ophthalmic Surg Lasers* 11: 235-45
 132. Molnar I, Poitry S, Tscapopoulos M, *et al.* (1985) Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1410-4
 133. Stefansson E, Landers MBI, Wolbarsht ML (1981) Increased retinal oxygen supply following panretinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Acad Ophthalmol Soc* 79: 307-34
 134. Yu D, Cringle S, Su E, *et al.* (2005) Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 988-99
 135. Wilson DJ, Finkelstein D, Quigley HA, Green RW (1988) Macular grid photocoagulation. An experimental study on the primate retina. *Arch Ophthalmol* 106: 100-5
 136. Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW (1992) Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 113: 652-6
 137. Han DP, Mieler WF, Burton TC (1992) Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 113: 513-21
 138. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I (1993) retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 115: 64-7
 139. Xiao M, McLeod D, Cranley J, *et al.* (1999) Growth factor staining patterns in the pig retina following retinal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 83: 728-36
 140. Ogata N, Ando A, Uyama M, Matsumura M (2001) Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 87-95
 141. Early Treatment Diabetic retinopathy Study Research Group (1995) Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report number 19. *Arch Ophthalmol* 113: 1144-55
 142. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study R (1987) Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. Early Treatment Diabetic retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 94: 761-74
 143. Ferris FL III, Davis MD (1999) Treating 20/20 eyes with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 117: 675-6

144. Olk RJ (1986) Modified grid argon I (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 93: 938-50
145. Olk RJ (1990) Argon green (514 nm) versus krypton red (647 nm) modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 97:1101-1113.
146. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2007) Comparison of modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and Mild Macular Grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 125: 469-80
147. Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, *et al.* (1990) Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 97: 503-10; discussion 510-511
148. Schatz H, Madeira D, McDonald R (1991) Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 109: 1549-51
149. Fong DS, Segal PP, Myers F, *et al.* (1997) Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report number 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 115: 873-7
150. Lanzetta P, Dorin G, Pirracchio A, Bandello F (2001) Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 16: 8-11
151. Dorin G (2003) Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 18: 147-53
152. Lanzetta P, Polito A, Veritti D (2008) Subthreshold laser. *Ophthalmology* 115: 216- 216.e1
153. Luttrull JK, Spink CJ (2006) Serial optical coherence tomography of subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 37: 370-7
154. Friberg TR, Karatza EC (1997) The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology* 104: 2030-8
155. Moorman CM, Hamilton AM (1999) Clinical applications of the MicroPulse diode laser. *Eye* 13 (Pt 2): 145-50
156. Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, *et al.* (2007) Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema: a three-year follow up. *Clin Experiment Ophthalmol* 35: 640-4
157. Figueira J, Khan J, Nunes S, *et al.* (2009) Prospective randomized controlled trial comparing subthreshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 93: 1341-4
158. Brinkmann R, Roeder J, Birngruber R (2006) Selective retina therapy (SRT): a review on methods, techniques, preclinical and first clinical results. *Bull Soc Belge Ophtalmol* (302): 51-69
159. Framme C, Schuele G, Kobuch K, *et al.* (2008a) Investigation of selective retina treatment (SRT) by means of 8 ns laser pulses in a rabbit model. *Lasers Surg Med* 40: 20-7
160. Framme C, Walter A, Prahns P, *et al.* (2008b) Comparison of threshold irradiances and online dosimetry for selective retina treatment (SRT) in patients treated with 200 nanoseconds and 1.7 microseconds laser pulses. *Lasers Surg Med* 40: 616-24
161. Hamilton P (2007) Selective laser retinal pigment epithelium treatment for diabetic macular edema. In: *Retina Subspecialty Day - AAO annual meeting*. New Orleans, USA
162. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, *et al.* (2006) Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina* 26: 370-6
163. Van Effenterre G, *et al.* (1993) Macular edema caused by contraction of the posterior hyaloids in diabetic retinopathy. Surgical treatment of a series of 22 cases. *J Fr Ophthalmol* 16: 602-10
164. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A (2000) Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 20: 126-33
165. Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y (1999) Vitrectomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 83: 12-4
166. Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y (2000) Improved visual acuity following pars plana vitrectomy for diabetic cystoid macular edema and detached posterior hyaloid. *Retina* 20: 220-2
167. Otani T, Kishi S (2000) Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 129: 487-94
168. Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S (2001) Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 132: 369-77
169. Kumar A, Sinha S, Azad R, *et al.* (2007) Comparative evaluation of vitrectomy and dye-enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245: 360-8
170. Patel JJ, Hykin PG, Schadt M, *et al.* (2006) Diabetic macular oedema: pilot randomised trial of pars plana vitrectomy vs macular argon photocoagulation. *Eye (Lond)* 20: 873-81
171. Stolba U, Binder S, Gruber D, *et al.* (2005) Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 140: 295-301
172. Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw DA (2005) A randomized controlled feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 89: 81-6
173. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E (2005) Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 139: 795-801
174. Massin-Korobelnik P, Gaudric A, Coscas G (1994) Spontaneous evolution and treatment of diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Ophthalmol* 232: 279-89
175. Polito A, Borello M, Polini G, *et al.* (2006) Diurnal variation in clinically significant diabetic macular edema measured by the Stratus OCT. *Retina* 26: 14-20

Occlusions veineuses rétinienne

Jost Jonas* – Michel Paques** – Jordi Mones****
Agnès Glacet-Bernard***

Chapitre 7

RÉSUMÉ

Les occlusions veineuses rétinienne (OVR) ont été définies comme des désordres vasculaires rétiniens caractérisés par la dilatation des veines rétinienne associées à des hémorragies rétinienne et sous-rétinienne, à un œdème maculaire et/ou à une ischémie rétinienne.

L'angiographie à la fluorescéine (AF) reste essentielle pour le diagnostic et le pronostic des OVR, permettant le diagnostic de diverses formes d'OVR, telles que des formes « perfusées ou non perfusées » aussi bien que la détection des diverses modalités au cours de l'évolution spontanée. L'AF est la méthode la plus efficace pour déterminer la présence (ou l'absence) de l'œdème maculaire cystoïde, son extension, sa persistance, sa régression, ou le degré d'ischémie. L'OCT en Spectral Domain (SD-OCT) permet de quantifier les modifications d'épaisseur rétinienne, l'accumulation d'œdème maculaire cystoïde et fournit des informations supplémentaires. Le SD-OCT met en évidence la présence et l'intégrité de la membrane limitante externe ainsi que des segments internes et externes des photorécepteurs, information particulièrement utile pour le pronostic et le traitement.

La photocoagulation au laser, selon une forme en « grid » sur l'ensemble de la région mise en évidence par la diffusion de la fluorescéine, était encore le traitement de référence pour l'œdème maculaire lié aux occlusions de branches veineuses rétinienne, selon les résultats de l'étude dite SCORE.

Des études récentes de séries cliniques et des études cliniques, randomisées et prospectives, suggèrent fortement un effet anti-œdémateux des stéroïdes intravitréens, entraînant une amélioration de l'acuité visuelle. Ces études ont montré que les stéroïdes intravitréens (triamcinolone, fluocinolone, et mieux encore dexaméthasone avec libération prolongée) et les injections d'anti-VEGF par voie intravitréenne (bevacizumab, ranibizumab, pégaptanib) peuvent, au moins temporairement, diminuer l'œdème fovéal et de ce fait améliorer l'acuité visuelle.

Des modalités chirurgicales de traitement ont aussi été proposées pour les OVR. L'action positive de la vitrectomie semble durable ; la combinaison de la chirurgie et des injections intravitréennes des stéroïdes et/ou des injections d'activateur du plasminogène pourraient permettre une action plus rapide et plus durable. Des données plus précises provenant d'études contrôlées sont en attente.

* * *

Introduction

Les occlusions veineuses rétinienne (OVR) ont été définies comme des désordres vasculaires rétiniens caractérisés par l'engorgement

et la dilatation des veines rétinienne avec, secondairement, des hémorragies essentiellement intrarétinienne associées à un œdème rétinien essentiellement intra- mais aussi partiellement sous-rétinien, ainsi qu'une ischémie rétinienne

* Department of Ophthalmology, Faculty of Clinical Medicine Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

** Hôpital des Quinze-Vingts et Institut de la vision, Paris

*** Service d'ophtalmologie, Hôpital intercommunal de Créteil, université Paris XII, Créteil, Paris, France

**** Institut de la Màcula i de la Retina, Barcelona, Spain

marquée par la présence d'exsudat cotonneux, d'exsudats lipidiques rétinien et d'un œdème maculaire (Hayreh, 1965 ; Hayreh, 1964 ; Coscas *et al.*, 1978 ; Hayreh, 1983 ; The Central Vein Occlusion Study, 1993 ; The Central Vein Occlusion Study Group M report, 1995 ; The Central Vein Occlusion Study Group N report, 1995 ; Hayreh *et al.*, 1990 ; Coscas *et al.*, 1984) (1-9).

Dès que la région fovéale est atteinte avec un œdème maculaire, il existe une baisse d'acuité visuelle centrale entraînant une baisse de vision progressive (parfois aiguë) et sans douleur. Les occlusions veineuses rétinien peuvent être séparées en deux groupes :

- d'une part, les occlusions de la veine centrale de la rétine, ou OVCR, si l'ensemble du système veineux rétinien est altéré et si le site présumé de la résistance au drainage veineux est localisé au niveau de la lame criblée et/ou en arrière de la lame criblée¹ (fig. 1) ;
- d'autre part, les occlusions de branche veineuse rétinienne, ou OBVR, si l'engorgement veineux concerne seulement une branche de l'ensemble du système veineux rétinien. En fonction du site où cette obstruction débute, on peut ultérieurement subdiviser ce groupe en OBVR qui prennent leur origine au niveau

de la papille ou en OBVR qui prennent leur origine au niveau d'un croisement artéroveineux (soit sur un gros tronc soit parfois sur un petit tronc à destinée maculaire (fig. 2).

Depuis les premiers travaux de Hayreh, le *degré de d'ischémie* a été l'élément essentiel pour classer les occlusions veineuses rétinien selon une forme « ischémique » ou une forme « non ischémique » (Hayreh, 1964 ; Hayreh, 1965 ; Coscas *et al.*, 1978) (1-3).

Dans les formes ischémiques d'OVR, il existe des signes bien caractérisés d'ischémie de la rétine interne comportant la non-perfusion localisée du lit capillaire, une accumulation d'exsudats cotonneux, une baisse d'acuité visuelle majeure (réduite au compte des doigts ou même moins), des défauts du champ visuel dans la région centrale permettant seulement d'analyser les tests 5/4 avec l'appareil de Goldmann, auxquels s'ajoutent un défaut du réflexe pupillaire afférent et, plus tard, éventuellement, une néovascularisation intra-oculaire.

Dans les formes non ischémiques, ou bien perfusées, de l'occlusion veineuse rétinienne, il existe essentiellement une stase de la circulation veineuse et un œdème maculaire associé à des diffusions à partir du lit capillaire rétinien altéré.

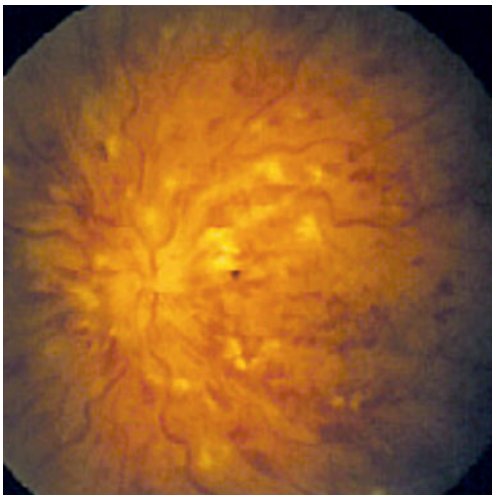


Fig. 1 – Photo du fond d'œil : occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).



Fig. 2 – Photo du fond d'œil : occlusion d'une branche temporale supérieure de veine rétinienne (OBVRTS).

1. Si l'hémisphère supérieur ou inférieur du fond d'œil est atteint, le site présumé de l'occlusion est l'un des deux troncs intraneuraux de la veine centrale de la rétine lorsque cette anomalie congénitale existe. Cette entité (occlusion veineuse rétinienne hémicentrale) est considérée comme une variante d'OVCR.

Épidémiologie

Les OVR sont une des causes les plus fréquentes d'anomalies vasculaires rétinienes et une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle.

Bien que reconnue depuis très longtemps et probablement depuis 1855 (Liebreich, 1855) (10), cette affection a été l'objet d'un très grand nombre de publications, plus de 3 000.

Une évaluation actuelle de la prévalence des OVR a pu être effectuée à partir des grandes études de population telles que la Blue Mountains Eye Study, la Beaver Dam Eye Study et l'analyse combinée de l'Atherosclerosis Risk in Communities et Cardiovascular Health Studies (Klein *et al.*, 2000 ; Mitchell *et al.*, 1996 ; Wong *et al.*, 2005) (11-13).

Des données plus récentes ont été publiées sur des groupes distincts par leur origine raciale ou ethnique : la Beijing Eye Study (Liu *et al.*, 2007) (14), la Multiethnic Study of Atherosclerosis (Cheung *et al.*, 2008) (15) et la Singapore Malay Eye Study (Lim *et al.*, 2008) (16).

La prévalence rapportée des OVR varie largement selon ces diverses études allant de 0,3 % (Mitchell *et al.*, 1996) (12) à 1,6 %. La variabilité du taux de prévalence est probablement liée au petit nombre d'OVR dans chacune des études isolées et liées aussi à des différences de méthodologie et de photographie du fond de l'œil, ainsi qu'à d'éventuelles différences raciales/ethniques dans la distribution des facteurs de risque. Du fait de ces diverses limitations, l'estimation de la prévalence des OVR est relativement imprécise.

De plus, de nombreuses études isolées rapportent rarement la prévalence des différents sous-groupes d'OVR, essentiellement les OVCR et les OBVR, ce qui est tout à fait important puisqu'il y a des facteurs de risque très différents (Hayreh *et al.*, 2001 ; O'Mahoney *et al.*, 2008) (17, 18), ainsi que des différences dans le pronostic et dans le traitement (Hayreh, 2005 ; McIntosh *et al.*, 2006 ; Mohamed *et al.*, 2006) (19-21).

Une étude récente multicentrique a réuni les résultats d'une grande série de 70 000 adultes dans 15 études publiées à travers le monde (Rogers *et al.*, 2009) (22). Dans cette étude, le taux de prévalence pour 1 000 personnes était de 4,42 pour les OBV et de 0,80 pour les OVCR avec des taux de prévalence qui sont standardisés selon l'âge et le sexe d'une population mondiale de 2008, âgée de 30 ans ou plus. La prévalence des OVR était à peu près la même entre les hommes et les femmes et augmentait avec l'âge.

D'une manière générale, la prévalence des OBVR est plus forte chez les sujets de type asiatique ou hispanique et plus faible chez les sujets de race blanche, quoique l'intervalle de confiance suggère que ces différences raciales ou ethniques ne sont pas significatives statistiquement. Dans l'étude d'athérosclérose multiethnique (Cheung *et al.*, 2008) (15), la seule étude dans laquelle les 4 groupes racio-ethniques ont été examinés dans une même étude, la prévalence globale des OVR était la même entre les Blancs, les Noirs, les Asiatiques et les Hispaniques.

Il est intéressant de noter que dans cette étude, les échantillons de chaque groupe restent relativement petits et, en particulier, le nombre de patients de type chinois ou asiatique ($n = 724$), et que tous les participants de l'étude aux États-Unis étaient sans antécédents cardiovasculaires.

Ainsi, cette étude ne doit pas être considérée comme suffisante pour détecter des différences de prévalence significatives sur le plan ethnique et ne doit pas non plus représenter des groupes ethniques différents d'une manière précise ailleurs qu'aux États-Unis.

D'autres études sur ces problèmes de différences ethniques n'avaient pas non plus de nombres suffisants de cas d'OVR pour étudier les différences ethniques/raciales entre les différents types d'OVR. La plus grande prévalence des OBVR dans certains groupes peut refléter différentes distributions de population ou de facteur de risque. Par exemple, la prévalence de l'hypertension artérielle et de l'hypertension non traitée est signalée comme plus élevée dans les populations asiatiques (Leenen *et al.*, 2008) (23) et dans les populations hispaniques (Read *et al.*, 2007) (24) que dans les populations blanches (Giles *et al.*, 2007 ; Ostchega *et al.*, 2008) (25, 26).

Pour résumer l'ensemble des données disponibles sur la prévalence des OVR dans le monde, on peut estimer que 14 à 19 millions d'adultes sont atteints par cette affection à travers le monde. La prévalence simultanée des OBVR et des OVCR augmente d'une manière nette avec l'âge mais ne diffère pas avec le sexe. Quelques différences raciales ou ethniques dans la prévalence des OVR pourraient refléter des différences dans la prévalence de différents facteurs de risque et, en particulier, l'hypertension artérielle ou des différences ethniques dans la neuropathie glaucomateuse comme facteur de risque ainsi que d'autres facteurs encore mal déterminés. Bien que les investigations basées sur les populations

aient montré une augmentation significative de prévalence des OBVR, il est certain que les OVCR entraînent une atteinte visuelle beaucoup plus accentuée et beaucoup plus sévère.

Facteurs associés aux OVR

Dans l'étude la plus importante des associations entre les OVR et les autres facteurs, Hayreh et ses collègues ont analysé d'une manière prospective une série de 1 090 patients consécutifs avec OVR et la plupart d'entre eux de type caucasien (Hayreh *et al.*, 2002) (27). Cette étude a mis en évidence qu'il existait une prévalence nettement plus accentuée d'hypertension artérielle dans les OBVR que dans les OVCR ou dans les OVR hémicentrales. Les OBVR auraient aussi une prévalence plus accentuée d'atteinte vasculaire périphérique, de maladie veineuse, d'ulcère peptique et d'autres altérations gastro-intestinales par rapport aux OVCR.

La proportion de patients avec OBVR et affection cérébro-vasculaire était aussi nettement plus accentuée que dans le groupe combiné des OVCR et des patients avec OVR hémicentrale.

Il n'y avait pas de différence significative dans la prévalence d'aucune affection systémique entre les OVCR et les OVR hémicentrales.

Une prévalence plus accentuée d'hypertension artérielle et de diabète a été observée dans les formes ischémiques d'OVCR comparée au groupe non ischémique. De même, l'hypertension artérielle et les affections ischémiques cardiaques étaient plus fréquentes dans les formes sévères d'OBVR que dans les OBVR de veinule maculaire. Par rapport à la population de contrôle blanche aux États-Unis, le groupe combiné de patients avec OVCR et avec OVR hémicentrale avait une prévalence plus accentuée d'hypertension artérielle, d'ulcère peptique, de diabète sucré (essentiellement dans le type ischémique) ainsi que des désordres thyroïdiens.

Les patients avec une OBVR montraient une plus grande prévalence d'hypertension artérielle, d'affection cérébro-vasculaire, d'affection pulmonaire chronique obstructive, d'ulcère peptique, de diabète (chez le jeune seulement) ainsi que des désordres thyroïdiens, comparés avec la population contrôle blanche aux États-Unis.

Un nombre important d'altérations systémiques peut être observé en association avec différents types d'OVR et dans des groupes d'âges différents, ainsi que leur prévalence relative

qui diffère significativement, de telle sorte que l'habitude de généraliser à propos de ces diverses affections au groupe entier des patients avec OVR pourrait être trompeuse.

En dehors d'une évaluation médicale de routine, une analyse extensive et onéreuse d'affections systémiques générales ne semble pas être utile dans la grande majorité des patients avec des OVR (Hayreh, 2001) (17).

Une deuxième étude a essayé d'étudier les anomalies hématologiques associées avec les différents types d'OVR (Hayreh *et al.*, 2002) (27).

Diverses anomalies hématologiques peuvent être observées en association avec les différents types d'OVR, mais l'évaluation hématologique de routine simple peut être habituellement suffisante pour les patients porteurs d'une OVR. Basé sur les travaux de cet auteur et sur les revues de littérature, il est habituellement suggéré que les traitements par anticoagulants ou par agents antiagrégants peuvent être responsables d'un pronostic visuel plus sévère sans qu'il y ait aucune preuve d'un effet protecteur ou bénéfique.

Des données analogues ont été rapportées à partir d'autres études basées sur des secteurs hospitaliers en particulier (Eye Disease Case-Control Study Group, 1993) (28) qui ont souligné que les patients avec OVCR avaient un profil de risque cardiovasculaire. Une diminution du risque a été observée associée à l'augmentation de l'activité physique, la diminution de la consommation d'alcool et, chez les femmes, l'utilisation d'œstrogène post-ménopause.

Les données obtenues dans des études de population sur les associations entre les OVR et les autres facteurs de risque oculaires ou systémiques, confirment que les OVR sont régulièrement associées avec une neuropathie optique glaucomateuse et une hypertension artérielle comme cela a été montré dans la Blue Mountains Eye Study, la Beaver Dam Eye Study et la Beijing Eye Study, pour n'en citer que quelques-unes (Kleine *et al.*, 2000 ; Mitchell *et al.*, 1996 ; Liu *et al.*, 2007) (11, 12, 14).

Du fait de ces associations avec l'hypertension artérielle, les études ont aussi suggéré une augmentation du risque de mortalité pour les patients porteurs d'une OVR à un âge inférieur à 70 ans (Cugati *et al.*, 2007 ; Xu *et al.*, 2007) (29-30).

La présence de multiples cas familiaux d'OVR a été observée et, cependant, le rôle d'une mutation génétique dans les OVR reste tout à fait incertain (Girmens *et al.*, 2008) (31).

Il reste mal précisé si les OVR sont associés à des anomalies de la coagulation telles que le facteur V de Leiden, le facteur XII, la déficience en glucose 6 phosphate déshydrogénase, la diminution du niveau de pneumocystéine plasmatique, la présence d'anticorps antiphospholipides ou l'utilisation de warfarine et d'aspirine (The Central Vein Occlusion Study Group, 1997 ; Glacet-Bernard *et al.*, 1994 ; Arsène *et al.*, 2005 ; Kuhli *et al.*, 2004 ; Kuhli *et al.*, 2002 ; Pinna *et al.*, 2007) (32-37).

Tableau clinique

L'évolution spontanée et le pronostic des OVR ont été analysés dans un petit nombre d'études prospectives (Coscas *et al.*, 1978) (3) (Koizumi *et al.*, 2007) (38). L'évolution spontanée des OVCR a été étudiée dans l'étude OVCR (The Central Vein Occlusion Study Group, 1997) (32), avec une étude prospective au cours d'une étude clinique randomisée des différents sous-groupes de patients. Cette étude a inclus 725 patients avec une OVCR qui ont été observés et étudiés pendant une période de 3 ans tous les quatre mois. Le pronostic d'acuité visuelle est largement dépendant de l'acuité visuelle initiale.

- 65 % des patients avec une bonne acuité visuelle initiale (20/40 au mieux) ont gardé une acuité visuelle du même type à la fin de l'étude.
- Les patients avec une acuité visuelle initiale intermédiaire (20/50 à 20/200) ont montré une évolution variable avec 12 % qui se sont améliorés au-dessus de 20/50, 44 % qui sont restés dans le groupe intermédiaire, et 37 % qui ont une acuité visuelle finale inférieure à 20/200.
- Les patients qui avaient une mauvaise acuité visuelle initiale dès le premier examen (< 20/200) avaient 80 % de risque d'avoir une acuité visuelle inférieure à 20/200 à la visite finale, qu'il s'agisse de forme perfusée ou non perfusée initialement.

Au cours des quatre premiers mois de surveillance, 81 (15 %) des 547 yeux bien perfusés ont développé une certaine ischémie. Au cours de la surveillance pendant les 32 mois suivants, 19 % supplémentaires d'yeux ont présenté une ischémie, ce qui amène à un total de 34 % à la fin des trois premières années. Le développement de ces cas de non-perfusion et d'ischémie a été

plus rapide au cours des quatre premiers mois et a progressé d'une manière continue durant l'entière période de surveillance. Lorsqu'une néovascularisation de l'iris ou de l'angle a été observée, ces patients ont été traités rapidement par photocoagulation panrétinienne.

Les meilleurs facteurs prédictifs de néovascularisation de l'iris ou de l'angle ont été l'acuité visuelle et le degré de non-perfusion observé grâce à l'angiographie à la fluorescéine (AF).

Parmi les yeux initialement classés comme non perfusés ou non déterminés, 35 % (61/176) ont développé une néovascularisation de l'iris ou de l'angle, comparé à 10 % (56/538) des yeux initialement classés comme bien perfusés.

D'autres facteurs de risque étaient le degré de tortuosité veineuse, l'existence d'hémorragie rétinienne extensive et la faible durée d'évolution (de moins de 1 mois). Un glaucome néovasculaire non traité pour lequel le traitement médical est resté sans succès s'est développé dans le cas de seulement 10 yeux. Aucun œil n'a dû être énucléé.

Ainsi, l'acuité visuelle au départ de l'évolution est un excellent prédicteur de l'acuité visuelle au bout de trois ans, pour des yeux qui avaient une bonne vision initiale, ou pour les yeux qui, au contraire, avaient une mauvaise acuité visuelle initiale, mais cela reste un facteur prédictif insuffisant pour tous les cas d'acuité visuelle intermédiaire au début de l'évolution.

L'acuité visuelle reste aussi un bon facteur prédictif pour le développement d'une néovascularisation de l'iris et de l'angle ainsi que pour le développement de la non-perfusion. Au cours de l'évolution, un tiers des yeux avec une bonne perfusion sont devenus ischémiques.

Quelques facteurs systémiques semblent être associés avec l'ischémie rétinienne tels que l'élévation du taux d'hématocrite, l'élévation du taux de fibrinogène, un âge avancé et le sexe masculin (Glacet-Bernard *et al.*, 1996) (39).

Certains patients peuvent consulter avec un blanchissement périvénulaire accentué et une baisse d'acuité visuelle brutale et abrupte. Alors que l'examen du fond d'œil montre des signes mineurs d'obstruction veineuse, un examen très attentif peut mettre en évidence des zones d'opacification rétinienne avec un maximum périveineux (fig. 3). Ces patients récupèrent habituellement assez bien même dans les cas où il y avait une baisse brutale et sévère d'acuité visuelle initiale mais souvent avec des microscotomes

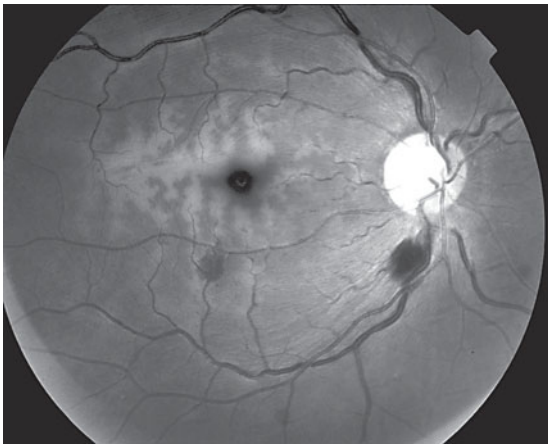


Fig. 3 – Photographie en lumière bleue d'un patient présentant une OVCR avec un blanchissement périveineux.

résiduels (Browning, 2002 ; Paques *et al.*, 2003) (40, 41). Ainsi, chez ces patients, la valeur pronostique de l'acuité visuelle initiale peut parfois être remise en question.

Un autre aspect important est la *durée de l'évolution de la maladie*. Dans quelques publications sur l'évolution spontanée, 26 % des patients présentaient un œdème maculaire transitoire avec résolution spontanée (Gutman, 1977) (42). Ce fait peut expliquer les résultats relativement satisfaisants même dans les groupes contrôles de certaines études telles que GENEVA, BRAVO et CRUISE, dans lesquelles les patients présentaient un œdème maculaire d'apparition relativement récente, dû à une occlusion veineuse rétinienne. Au contraire, un œdème maculaire chronique est habituellement associé à un pronostic visuel relativement sévère et un traitement est nécessaire dans le cas d'œdème maculaire chronique.

Diagnostic, imagerie et test fonctionnels. Stades et classifications

Signes cliniques

En cas d'occlusion veineuse rétinienne, les patients, ressentent habituellement, une baisse d'acuité visuelle sans douleur qui peut concerner différentes parties du champ visuel, en fonction du fait qu'il s'agit d'une OBVR ou d'une OVCR. Si la baisse d'acuité visuelle est ressentie très rapidement dès le début de l'affection, la majorité des patients souligneront que cette baisse

d'acuité visuelle est apparue le matin au réveil (Hayreh *et al.*, 1980) (43). Ceci peut suggérer que l'OVR est survenue dans la nuit pendant le sommeil.

Une douleur est rarement le premier symptôme ressenti par les patients. Cette douleur peut survenir dans les cas d'OVR ischémique méconnue initialement et qui aurait évolué vers une néovascularisation de l'iris et un glaucome néovasculaire.

Le diagnostic ophtalmologique des OVR est fait essentiellement grâce à l'ophtalmoscopie conventionnelle. Les OVR récentes sont caractérisées par la présence d'un œdème rétinien, d'une hyperémie ou d'un œdème de la papille optique, des hémorragies disséminées, superficielles ou profondes, des exsudats cotonneux et des dilatations veineuses.

L'examen ophtalmoscopique permet la distinction entre OVCR et OBVR ainsi que la sous-classification entre les OBVR prenant leur origine très près de la papille et les OBVR prenant leur origine à un croisement artérioveineux ou même limitées à des veinules maculaires (fig. 1 et 2).

Les OVR relativement anciennes sont caractérisées par des veines (oblitérées et engainées), des rameaux collatéraux veino-veineux et des exsudats lipidiques intrarétiniens.

De plus, la distinction entre OVR ischémiques (avec des hémorragies profondes et étendues) et des OVR non ischémiques (avec essentiellement des hémorragies en flammèches) est d'une grande importance en clinique, en particulier pour porter un pronostic exact sur l'affection.

L'examen biomicroscopique du segment antérieur est indispensable dans tous les cas d'OVR pour détecter la présence d'une néovascularisation de l'iris, aussi précocement que possible. Une congestion des vaisseaux de l'iris doit être considérée comme un premier symptôme de la présence de facteurs vasodilatateurs libérés par la rétine et qui précèdent, chez de nombreux patients, le début d'une réelle néovascularisation de l'iris (Hayreh *et al.*, 2005 ; Paques *et al.*, 2004) (19, 44).

Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine est le seul examen qui permet de visualiser directement non seulement les gros vaisseaux rétiniens mais aussi le lit capillaire maculaire rétinien. L'angiographie à la fluorescéine confirme à la fois le ralentissement de la circulation sanguine rétinienne et

permet d'évaluer les effets de l'obstruction veineuse sur le lit capillaire rétinien.

L'angiographie à la fluorescéine est ainsi « l'examen clé » pour le diagnostic et le pronostic des OVR, permettant la distinction entre les formes non ischémiques et la forme ischémique (Hayreh,

1965 ; Coscas *et al.*, 1978 ; Hayreh *et al.*, 1990 ; Glacet-Bernard *et al.*, 1996 ; Laatikainen *et al.*, 1976) (1, 3, 8, 39, 45).

L'angiographie à la fluorescéine est essentielle pour le diagnostic des OVR et avant de choisir toute une option thérapeutique (fig. 4, 5 et 6).

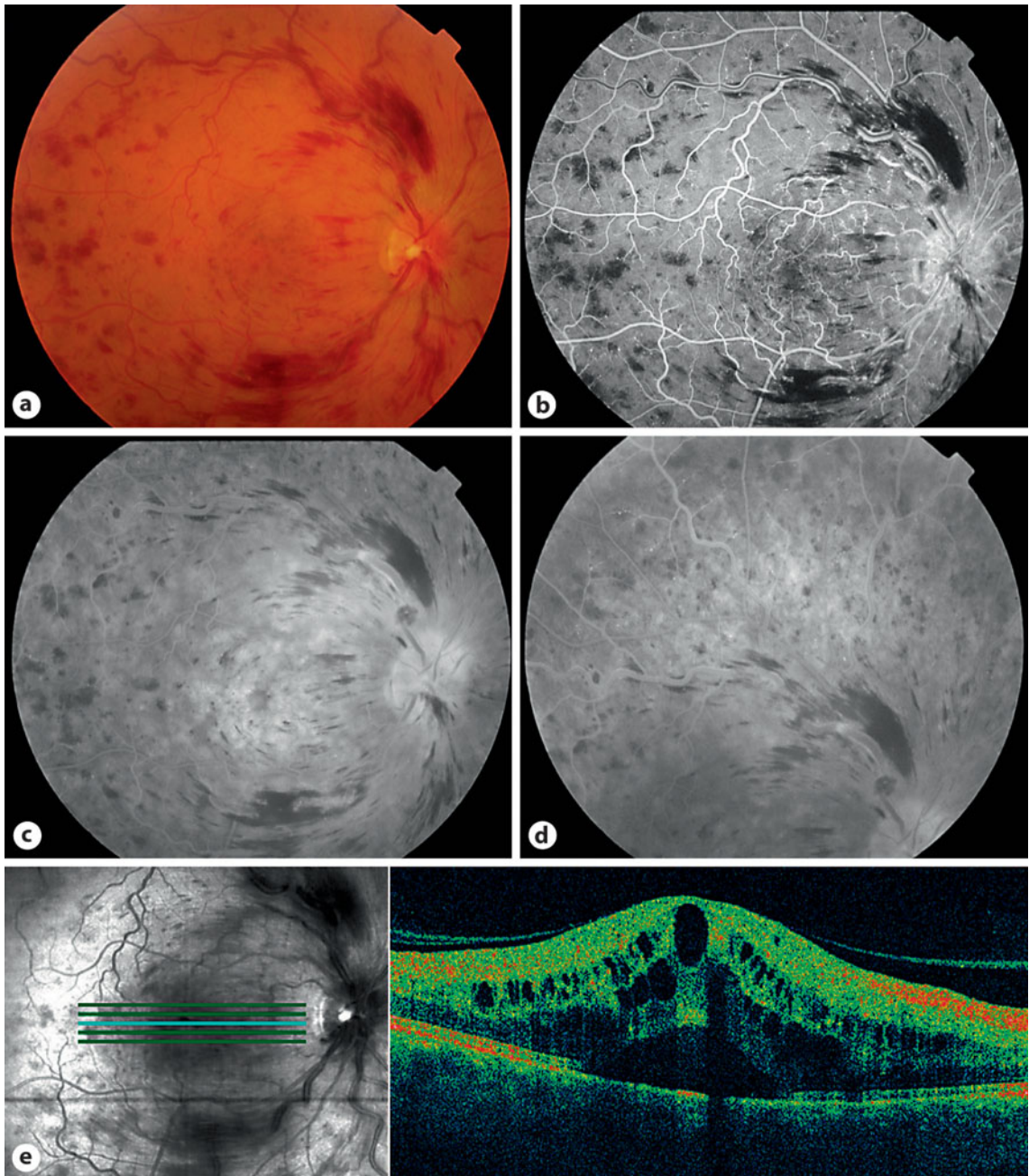


Fig. 4 – OVCN non ischémique avec œdème maculaire persistant (courtoisie d'Agnès Glacet-Bernard et G. Coscas).

- a. Photo couleur : OVCN bien perfusée avec des hémorragies en flammèches.
- b. AF : Ralentissement de la circulation sanguine et la dilatation du lit capillaire rétinien, surtout dans la région maculaire.
- c. AF, Temps tardif : Diffusion de colorant qui se collecte dans des cavités pseudo-cystiques.
- d. Les quadrants périphériques réiniens restent relativement bien perfusés.
- e. SD-OCT : augmentation d'épaisseur maculaire jusqu'à 750 μm .

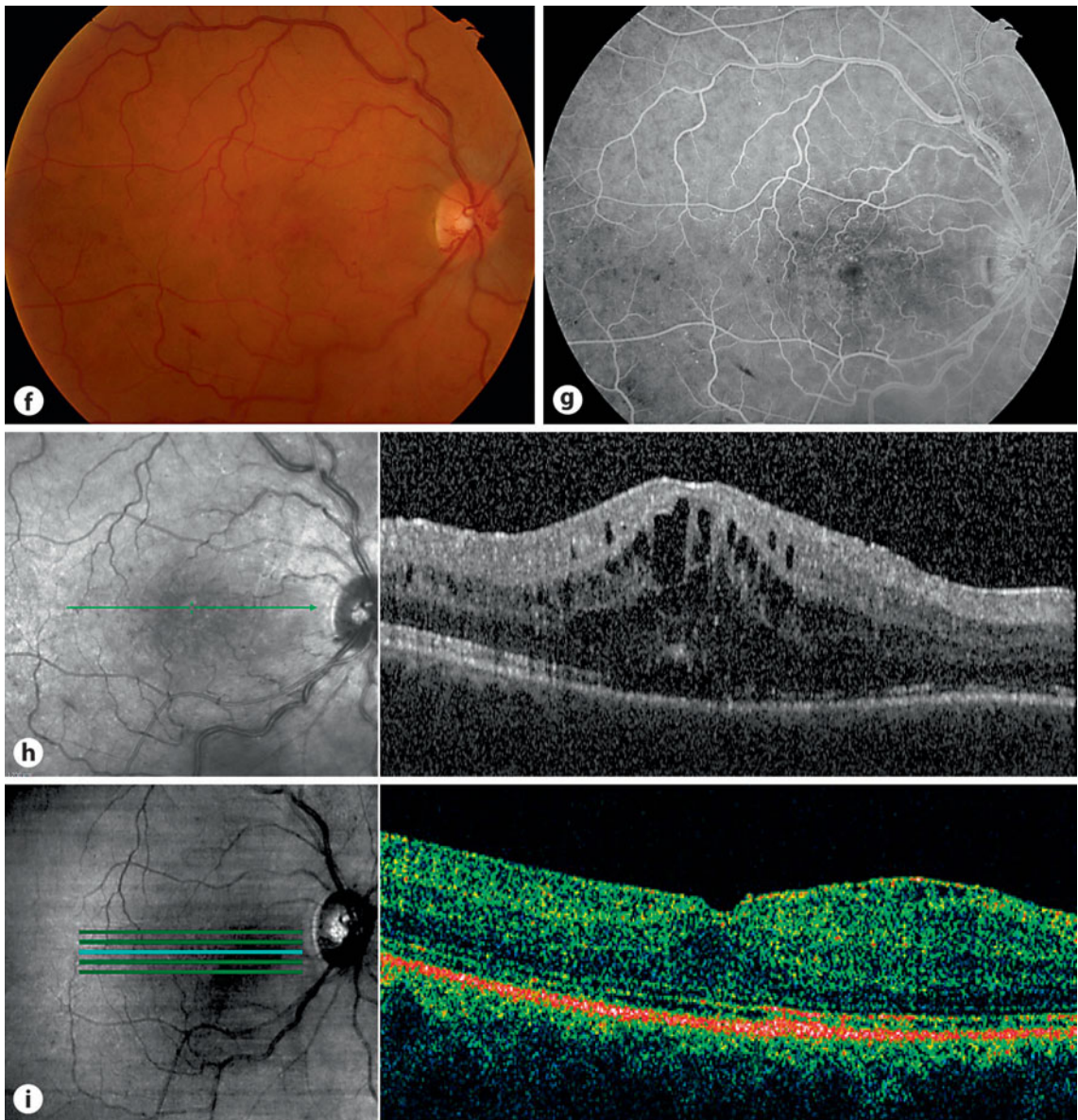


Fig. 5 – OVR de forme non ischémique avec cédème maculaire persistant (courtoisie d'Agnès Glacet-Bernard et G. Coscas). Avant et après traitement.

- a. Un an après le début, l'aspect du fond d'œil retourne pratiquement à la normale.
- b. AF montrant une dilatation persistante du lit capillaire rétinien dans la région maculaire.
- c. SD-OCT (Spectralis*) : l'augmentation d'épaisseur centrale de la rétine était de 601 μm .
- d. SD-OCT (Cirrus) : 1 mois après injection de bevacizumab, l'œdème maculaire aura complètement disparu.

La confirmation du diagnostic d'OVR est essentiellement liée à l'augmentation de la durée du transit circulatoire rétinien, définie comme le temps entre la première apparition de fluorescéine dans les artères rétiniennes au niveau de la papille et son apparition ultérieure comme un courant laminaire sur les grosses veines, au pôle postérieur.

Un temps de transit de moins de 2 à 3 secondes est considéré comme « normal » et un temps plus

prolongé (supérieur à 5 secondes) est considéré comme « retardé ».

Cependant, la quantification du temps du transit rétinien par angiographie à la fluorescéine n'est pas suffisamment précise puisqu'il peut aussi dépendre de la rapidité de l'injection intraveineuse au niveau du bras et de la fréquence des images de la séquence angiographique. Cependant, la vidéo-angiographie utilisant le scanning laser ophtalmoscope a permis une amélioration

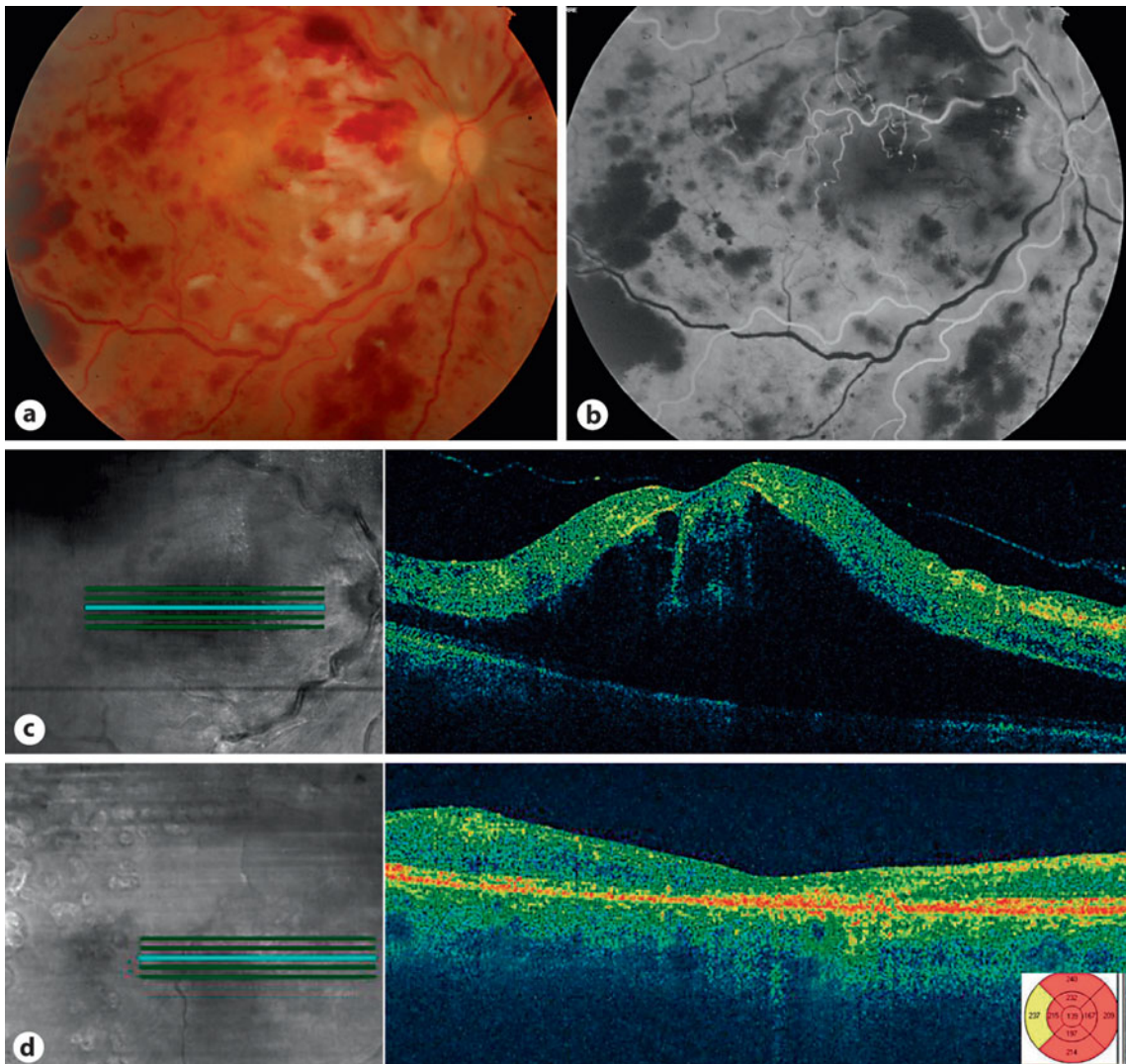


Fig. 6 – OVCR de forme ischémique (courtoisie d'Agnès Glacet-Bernard et G. Coscas). *Avant et après traitement.*

a. Photographie couleur : OVCR avec de nombreux nodules cotonneux et des hémorragies profondes en plaques.

b. Angiographie à la fluorescéine : ralentissement de la circulation rétinienne et la non-perfusion étendue du lit capillaire rétinien.

c. OCT : épaisseur maculaire dramatiquement augmentée à plus de 1 000 μm ; décollement séreux fovéal bien visible.

d. OCT final (16 mois après le début de l'OVCR et après photocoagulation panrétinienne) : atrophie maculaire. La couche des photorécepteurs ne sont plus visibles et l'épaisseur centrale rétinienne n'est plus que de 139 μm .

des mesures des temps de circulation, ce qui est particulièrement important pour le diagnostic des occlusions rétiniennes combinées telles que les OVR associées à une occlusion d'artères cilio-rétiniennes ou les occlusions combinées d'artères et de veines rétiniennes.

L'angiographie à la fluorescéine permet la localisation et l'évaluation qualitative des changements du lit capillaire rétinien qui comportent soit une hyperperméabilité, soit une

hyperperméabilité associée à des territoires de non-perfusion.

La dilatation des veines rétiniennes et des capillaires, observée sur les clichés précoces de l'angiographie à la fluorescéine est en général visible dans toutes les formes d'OVR avec des diffusions tardives dans la région maculaire et une coloration tardive au niveau des parois des gros troncs veineux du pôle postérieur.

L'*hyperperméabilité* peut être plus marquée entraînant des diffusions précoces et intenses à partir du lit capillaire rétinien maculaire avec accumulation du colorant sur les clichés tardifs de la séquence angiographique réalisant l'aspect de cavités pseudo-cystiques à disposition radiaire et formant l'aspect caractéristique de l'œdème maculaire cystoïde avec son aspect pétaoloïde (fig. 4 et 5).

La *non-perfusion du lit capillaire* est surtout analysable sur les clichés précoces de l'angiographie, au temps artéroveineux, avant les diffusions. La non-perfusion maculaire est corrélée avec un pronostic visuel sévère et son diagnostic doit être effectué avant l'évaluation préthérapeutique d'un œdème maculaire.

Des territoires étendus de non-perfusion périphérique caractérisent les formes ischémiques, qui sont menacées de néovascularisation oculaire (fig. 6).

Dans ce cas, une interruption brusque du flux sanguin peut être observée, donnant un aspect en arbre mort, avec une coloration tardive et/ou des diffusions au niveau des parois des vaisseaux qui traversent les zones ischémiques (Coscas *et al.*, 1978) (3).

Lorsque les hémorragies rétinienne sont nombreuses et profondes, il devient impossible de préciser l'état du lit capillaire rétinien maculaire.

Les formes d'OVR avec hémorragies très étendues correspondent cependant habituellement à des formes ischémiques.

Le diagnostic d'OVR ischémique sera alors confirmé par des données cliniques telles que la baisse d'acuité visuelle sévère et brutale dès le matin et dès le premier jour, la présence d'un scotome central absolu et ultérieurement, les modifications au niveau de l'iris et de l'angle.

L'angiographie à la fluorescéine est la méthode la plus facile pour reconnaître les divers types d'OVR non seulement les formes perfusées ou non perfusées et les formes mixtes mais aussi pour détecter les différentes modalités au cours de l'évolution spontanée (régression de l'œdème maculaire ou progression vers une forme ischémique, rapidement ou au contraire, par étapes successives).

L'angiographie à la fluorescéine est la méthode la plus efficace pour déterminer la présence ou l'absence d'œdème maculaire cystoïde, son extension, sa persistance ou sa régression. Plus encore, dans les occlusions de branche veineuse

rétinienne, l'angiographie à la fluorescéine permet de distinguer facilement les cas menaçant la région maculaire et, en outre, d'évaluer l'étendue des zones de non-perfusion du lit capillaire.

Tomographie en cohérence optique

La tomographie en cohérence optique (OCT) est actuellement très largement utilisée pour détecter les anomalies de l'architecture rétinienne des yeux atteints par diverses affections maculaires et pour mesurer quantitativement l'épaisseur rétinienne (Catier *et al.*, 2005) (46).

Dans les OVR, l'OCT peut mettre en évidence les cavités cystoïdes intrarétiniennes responsables de l'augmentation de l'épaisseur rétinienne et qui sont souvent associées à un décollement séreux de la rétine neurosensorielle. Les cavités cystoïdes rétinienne peuvent être nombreuses et confluentes, formant des espaces cystoïdes centraux très étendus.

Des signes associés peuvent être observés tels qu'une adhérence vitréomaculaire, une membrane épitrévitineuse, l'hyper-réflexivité des couches postérieures correspondant à l'atrophie ou à la fibrose de l'épithélium pigmentaire, l'accumulation sous-rétinienne de matériel ou de fibrose, la présence d'un trou lamellaire maculaire, des exsudats intrarétiniens lipidiques et la présence d'hémorragies intrarétiniennes (fig. 4 à 6).

Des études récentes ont suggéré que, dans les OBVR, la fonction visuelle et la récupération de la vision sont corrélées avec l'épaisseur de la rétine centrale maculaire et que ceci est corrélé aussi avec l'intégrité des segments internes et segments externes des photorécepteurs au niveau de la fovea (Ota *et al.*, 2008) (47).

L'OCT en Spectral Domain (SD-OCT) permet de quantifier les œdèmes maculaires cystoïdes et fournit des données supplémentaires telles que de savoir si l'accumulation de fluide est localisée essentiellement à l'intérieur des couches rétinienne ou aussi dans l'espace sous-rétinien (Shroff *et al.*, 2008) (48).

Grâce à la meilleure définition des scans, le SD-OCT permet de mettre en évidence la présence et l'intégrité de la membrane limitante externe ainsi que l'interface entre segments interne et externe des photorécepteurs, ce qui a fourni des informations importantes pour le pronostic (fig. 4 à 6).

Examens complémentaires

Des éléments supplémentaires du diagnostic peuvent être obtenus par l'utilisation d'un type nouveau d'ophtalmo-dynamométrie (Hitchings *et al.*, 1976 ; Jonas, 2003 ; Jonas, 2003 ; Jonas, 2003 ; Jonas, 2004) (49-53).

Grâce à cette technique, la pression sanguine dans la veine centrale de la rétine peut être mesurée. Populaire dans les années 1960 et 1970, l'ophtalmo-dynamométrie a fourni des informations sur la pression sanguine diastolique et systolique dans les vaisseaux rétinien centraux ou dans l'artère ophtalmique. Cependant les limites relativement importantes de cette technique ont amené à l'abandonner presque complètement au bénéfice d'études en laser doppler permettant des mesures de la vitesse sanguine dans les artères carotides.

Les nouvelles lentilles de contact de Goldmann associées à un ophtalmo-dynamomètre permettent une visualisation directe de la papille tout en exerçant manuellement une pression croissante sur le globe oculaire. Dans les études récentes utilisant cet instrument, les mesures de pression par ophtalmo-dynamométrie dans la veine centrale de la rétine sont devenues beaucoup plus précises et apparaissent nettement plus élevées dans les cas de trouble de drainage veineux que dans les cas normaux (Harder *et al.*, 2007 ; Jonas *et al.*, 2007) (54, 55).

En particulier, l'ophtalmo-dynamométrie a mis en évidence des différences entre les formes ischémiques et les formes non ischémiques. La pression diastolique de la veine centrale est nettement plus élevée dans les cas de forme ischémique que dans les cas de forme non ischémique, qui reste quand même à ce stade plus élevée que dans les cas du groupe contrôle.

Utilisant seulement un verre de Goldmann standard sans le nouveau système d'ophtalmo-dynamométrie, il reste possible de montrer que la pression de la veine centrale de la rétine est plus élevée que la pression artérielle diastolique de l'artère centrale dans la majorité des cas (7/7 ou 100 %) dans les cas d'OVCR ischémique par rapport à une minorité d'yeux (8/21 ou 38 %) qui présentent une OVCR non ischémique (Jonas *et al.*, 2007) (55).

Des études ultérieures pourront peut-être aussi permettre de préciser si l'augmentation de la pression de la veine centrale de la rétine, dans des cas asymptomatiques, peut être reconnue

comme facteur de risque de survenue ultérieure d'OVR. Cela pourrait être très intéressant cliniquement, en particulier pour le suivi de l'œil non atteint.

Traitement

Traitement des affections associées

Puisque les études de population générale mentionnées précédemment et les études prospectives multicentriques telles que la CVOS ont montré les associations entre les OVR, le glaucome et l'hypertension artérielle (Klein *et al.*, 2000 ; Mitchell *et al.*, 1996 ; Wong *et al.*, 2005) (11-13), toute présence de glaucome ou d'hypertension artérielle doit être recherchée, et si elle est présente, doit être traitée avec précision.

Il reste cependant mal précisé si le fait de diminuer la pression intra-oculaire chez des patients glaucomateux ou si un meilleur contrôle de la pression artérielle chez des patients précédemment hypertendus est bénéfique pour le pronostic final visuel après une occlusion veineuse rétinienne.

Photocoagulation au laser

OVCR

En 1990, une étude prospective avec photocoagulation panrétinienne au laser à argon, pratiquée pendant une période de dix ans sur 123 yeux avec une OVCR ischémique a été rapportée (Hayreh *et al.*, 1990) (56). Cette étude avait montré que la comparaison des yeux traités par photocoagulation par rapport à l'autre groupe ne montrait pas de différence statistiquement significative dans la survenue de la néovascularisation de l'angle du glaucome néovasculaire, de la néovascularisation rétinienne et/ou de la papille, des hémorragies vitréennes, ni même en acuité visuelle.

Cette étude a mis en évidence cependant une différence statistiquement significative dans l'incidence de la néovascularisation irienne entre les deux groupes traités et non traités.

Ultérieurement, la Central Retinal Vein Occlusion Study a été mise en œuvre à partir de l'année 1997 (The Central Vein Occlusion Study Group, 1997) (32). Les résultats de cette étude ont montré que le niveau d'acuité visuelle reste l'élément

crucial au moment de l'examen initial car elle sera un indicateur important du pronostic final visuel ou du risque de néovascularisation. Une acuité visuelle inférieure à 20/200 est fortement corrélée avec la présence et le développement d'une ischémie et d'une néovascularisation.

Cette étude suggère que, au cours de la visite initiale, il serait indispensable de faire un examen très attentif au biomicroscope ainsi qu'une gonioscopie pour évaluer toute anomalie ou une néovascularisation de l'iris et de l'angle de la chambre antérieure. Si une néovascularisation est déjà présente, une photocoagulation pan-rétinienne doit être envisagée. (Dans la situation relativement rare d'OVCR bilatérale et simultanée, la possibilité d'une hyperviscosité doit être envisagée et doit être recherchée.)

La surveillance ultérieure doit être établie en fonction de la durée de la sévérité de la maladie et des circonstances de sa survenue.

- Les patients avec une acuité visuelle initiale de moins de 20/200, doivent être examinés chaque mois, pendant les 6 premiers mois.
- Le pronostic est mixte pour les patients ayant une acuité visuelle entre 20/50 et 20/200. Une surveillance mensuelle ou bimensuelle doit être instituée initialement et éventuellement modifiée ultérieurement en fonction de l'évolution de l'acuité visuelle et en fonction du fait que l'OVCR s'aggrave ou s'améliore, ainsi que de différents facteurs cliniques.
- Si l'acuité visuelle diminue à quelque moment que ce soit pendant la durée de la surveillance à moins de 20/200, il est vraisemblable qu'une non-perfusion importante s'est développée.
- Si l'acuité visuelle est de 20/40 ou mieux, le patient peut espacer les visites de surveillance de 1 à 2 mois jusqu'à 6 mois, avec des examens précis dans la région maculaire utilisant l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT.

Une diminution de l'acuité visuelle peut aussi être souvent associée à un œdème maculaire persistant ou récidivant, facilement reconnu grâce à l'angiographie à la fluorescéine et facilement quantifié en OCT pendant la surveillance clinique.

En 1995, la CVOS a évalué l'efficacité du traitement laser en grid sur l'œdème maculaire par comparaison à un groupe contrôle (The Central Retinal Vein Occlusion Study Group, 1995) (6).

Le traitement par grid laser a nettement diminué les signes angiographiques d'œdème maculaire par comparaison au groupe contrôle, mais

l'acuité visuelle n'a pas été améliorée d'une manière statistiquement significative dans le groupe traité : après une surveillance de trois ans, l'acuité visuelle s'est améliorée spontanément chez 24 % du groupe contrôle *versus* 27 % après grid laser.

Néanmoins, le traitement par grid laser peut être proposé aux patients relativement plus jeunes même s'il n'y a pas de résultat statistiquement positif mais seulement une tendance positive chez ces patients de moins de 60 ans.

Au total, l'étape essentielle dans le traitement des OVCR est de déterminer le type de l'OVCR puisque le pronostic, les complications, l'évolution visuelle et le traitement des formes ischémiques et non ischémiques des OVCR sont différents.

La néovascularisation oculaire est une complication des formes ischémiques d'OVCR seulement.

(Il est important de se souvenir que l'utilisation conventionnelle d'une surface de 10 surfaces papillaires d'oblitération du lit capillaire n'est *pas un paramètre suffisant et satisfaisant* pour différencier les formes ischémiques et non ischémiques d'OVCR ni pour prédire une néovascularisation oculaire.)

L'évolution spontanée de l'OVCR avec la possibilité d'amélioration spontanée particulièrement dans le groupe non ischémique avec œdème maculaire ne doit pas être confondue avec un effet bénéfique du traitement dans les études qui ne comportent pas un groupe contrôle.

Photocoagulation au laser

Occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR)

La Branch Vein Occlusion Study est une étude clinique contrôlée, randomisée et multicentrique qui a été mise en œuvre pour essayer de répondre aux questions concernant le traitement des complications des occlusions de branche veineuse (The Branch Vein Occlusion Study Group, 1984 ; The Branch Vein Occlusion Study Group, 1986) (57-58).

Afin d'essayer de trouver une réponse sur la question concernant l'utilité de la photocoagulation au laser argon en grid pour l'amélioration de l'acuité visuelle dans des cas d'OBVR avec œdème maculaire et vision diminuée à 20/40 au moins, cette étude a inclus une série de 139 yeux qui étaient assignés d'une manière randomisée, soit un groupe de traitement, soit un groupe sans traitement et en surveillance pendant un

suivi moyen de 3,1 années, dans tous les yeux étudiés.

L'amélioration d'acuité visuelle depuis le point de départ, maintenue à 2 visites consécutives était nettement plus grande dans le groupe traité (au moins 2 lignes Snellen).

La photocoagulation au laser en grid a été de ce fait recommandée pour les patients avec œdème maculaire associé à une OBVR et qui avaient atteint les critères d'éligibilité de l'étude, c'est-à-dire acuité visuelle de 20/40 ou moins, persistance de l'œdème maculaire depuis 4 mois ou plus, résorption des hémorragies maculaires.

En 1993, une autre étude prospective a été publiée portant sur une série de 271 yeux avec occlusion de grosses branches veineuses rétiniennes et/ou avec OVR ischémique hémicentrale auxquelles on pouvait proposer une photocoagulation au laser argon disséminée sur l'ensemble du secteur atteint (n = 61 yeux) ou qui restait non traitée (n = 210 yeux) (Hayreh *et al.*, 1993) (59). Cette étude a permis de conclure que le traitement par photocoagulation au laser argon devrait être proposé seulement lorsqu'il existe une néovascularisation et non dans les autres cas puisque, effectivement dans les autres cas, les effets secondaires de la photocoagulation au laser pouvaient dépasser les effets bénéfiques. L'analyse de ces différentes études sur l'effet du traitement au laser et sur la vision des patients avec OVR avait montré que chaque spot de coagulation au laser dans la région maculaire entraînait un micro-scotome dans le champ visuel péricentral.

De nombreuses autres investigations ont essayé d'analyser les résultats du traitement laser des OVR (Arnarsson *et al.*, 2000 ; Maár *et al.*, 2004 ; Ohashi *et al.*, 2004 ; Esrick *et al.*, 2005 ; Parodi *et al.*, 2006 ; Hayreh, 2003) (60-65).

La photocoagulation au laser en grid sur l'ensemble de la région atteinte avec des diffusions sur les angiographies à la fluorescéine reste le traitement de référence pour l'œdème maculaire dû aux OBVR.

Le laser Pascal semblerait assez utile pour le confort et la sécurité des patients puisqu'il permet d'éviter des impacts irréguliers ou confluent.

Traitement chirurgical oculaire

Au-delà de la photocoagulation au laser, diverses modalités de traitement chirurgical ont été proposées pour les OVR.

Pour les OBVR prenant leur origine à un croisement artérioveineux, une section de la gaine commune (sheathotomie) a été suggérée pour libérer la veinule rétinienne et l'artériole rétinienne du tissu adventiciel commun entourant ce croisement artérioveineux (Ompremcak *et al.*, 1999 ; Shah *et al.*, 2000 ; Le Rouic *et al.*, 2001 ; Cahil *et al.*, 2003 ; Fujii *et al.*, 2003 ; Mason *et al.*, 2004 ; Charbonnel *et al.*, 2004 ; Yamaji *et al.*, 2004 ; Yamamoto *et al.*, 2004) (66-74).

Des études contrôlées avec un groupe de contrôle et une distinction claire entre le type ischémique et le type non ischémique d'OVR sont malheureusement relativement limitées. Il reste donc difficile de savoir si la section de la gaine est un traitement recommandé pour les OBVR dont le point de départ est un croisement artérioveineux. Dans la plupart des sites cliniques, cette technique chirurgicale n'a pas été introduite ou au contraire a été abandonnée rapidement.

Une neurotomie radiaire a été suggérée comme traitement des OVCR (Ompremcak *et al.*, 2001 ; García-Arumí *et al.*, 2003 ; Weizer *et al.*, 2003 ; Spaide *et al.*, 2004 ; Arevalo *et al.*, 2008) (75-79). Cependant, des études randomisées prospectives n'ont pas encore mis en évidence d'effet bénéfique de la neurotomie radiaire pour le traitement des OVCR et il n'y a pas actuellement de preuve que cette technique devrait être recommandée (Hayreh, 2002) (80). En outre, dans la plupart des sites cliniques, cette technique chirurgicale n'a pas été introduite ou a été abandonnée.

Une autre technique chirurgicale a été utilisée pour le traitement des occlusions veineuses rétiniennes : il s'agit de l'ablation de la membrane limitante interne de la macula pour entraîner une diminution de l'œdème maculaire (Saika *et al.*, 2001 ; García-Arumí *et al.*, 2004 ; Mandelcorn *et al.*, 2004 ; Radetzky *et al.*, 2004 ; Nkeme *et al.*, 2006 ; Kumagai *et al.*, 2007 ; Kumagai *et al.*, 2007 ; Berker *et al.*, 2008 ; Oh *et al.*, 2008 ; Arai *et al.*, 2009 ; DeCroos *et al.*, 2009 ; Lu *et al.*, 2009 ; Uemura *et al.*, 2009) (81-93).

Compte tenu des risques d'intervention chirurgicale (tels que la survenue de déchirure rétinienne périphérique iatrogène avec décollement de rétine ou la survenue d'une altération iatrogénique de la rétine para-centrale au moment du pelage de la limitante interne), cette ablation de la membrane limitante interne doit être réservée aux cas cliniques dans lesquels les autres modalités de traitement, en particulier les injections intravitréennes de drogue anti-œdémateuse

(stéroïdes) ou de drogues anti-VEGF, n'ont pas permis d'obtenir une amélioration satisfaisante de la vision et dans lesquels la perfusion sanguine de la macula permet physiologiquement une amélioration de l'acuité visuelle.

L'ablation de la membrane limitante interne de la rétine est similaire aux techniques de vitrectomie utilisées dans l'œdème maculaire diabétique diffus associé à des membranes rétractiles (Lewis *et al.*, 1992) (94).

La diminution de l'œdème maculaire observée après vitrectomie pourrait être le résultat d'une augmentation de concentration en oxygène dans la région maculaire. D'autres hypothèses ont été suggérées pour expliquer l'effet positif de la vitrectomie et, en particulier, la décompression des tractions tangentielles, l'ablation des facteurs pro-inflammatoires ou pro-angiogéniques intravitréens, le développement des circulations de suppléance ou la fibrose des cellules de Müller (Mandelcorn *et al.*, 2004 ; Stefánsson *et al.*, 2009) (83, 95).

L'action positive de la vitrectomie semble durable et différente de celle des injections intravitréennes. La combinaison de cette chirurgie et les injections intravitréennes de stéroïdes pourraient permettre une action plus rapide et plus durable (Nkeme *et al.*, 2006) (85).

D'autres techniques chirurgicales consistent en une vitrectomie combinée avec une injection d'activateur de plasminogène dans la veine rétinienne (Weiss, 1998 ; Weiss *et al.*, 2001) (96, 97). Cette technique, cependant, n'est pas encore largement employée.

Injection intravitréenne de médicaments

Stéroïdes intravitréens

L'acétonide de triamcinolone en injection intravitréenne a été de plus en plus employé dans des études de traitement de nombreuses affections intra-oculaires proliférantes et œdémateuses, ou avec néovascularisation telles que l'œdème maculaire diabétique diffus, les rétinopathies diabétiques proliférantes, le glaucome néovasculaire, l'œdème maculaire persistant du pseudo-phaque, les OVCR (Greenberg *et al.*, 2002 ; Jonas *et al.*, 2002 ; Park *et al.*, 2003) (98-100) ainsi que dans d'autres situations cliniques.

Les effets secondaires systémiques ou locaux qui ont été publiés comportent la survenue de cataracte, la survenue d'une hypertonie oculaire

secondaire entraînant un glaucome secondaire à angle ouvert et, éventuellement, la survenue d'endophtalmie infectieuse (Wingate *et al.*, 1999 ; Bakri *et al.*, 2003 ; Benz *et al.*, 2003 ; Jonas *et al.*, 2003 ; Jonas *et al.*, 2003 ; Jonas *et al.*, 2004) (101-106).

Étant donné ces effets anti-œdémateux et anti-angiogéniques déjà démontrés dans des études expérimentales et cliniques (Ishibashi *et al.*, 1985 ; Wilson *et al.*, 1992 ; Antoszyk *et al.*, 1993 ; Penfold *et al.*, 2001 ; Penfold *et al.*, 2002) (107-111), des injections intravitréennes d'acétonide de triamcinolone ont été utilisées dans des études sur les OVR (Jonas *et al.*, 2002 ; Bashshur *et al.*, 2004 ; Ip *et al.*, 2004 ; Jonas *et al.*, 2004 ; Karacorlu *et al.*, 2004 ; Karacorlu *et al.*, 2005 ; Cekiç *et al.*, 2005 ; Cekiç *et al.*, 2005 ; Jonas *et al.*, 2005 ; Jonas *et al.*, 2005 ; Jonas *et al.*, 2005 ; Lee *et al.*, 2005 ; Chen *et al.*, 2006 ; Goff *et al.*, 2006 ; Gregori *et al.*, 2006 ; Jonas, 2006 ; Ramezani *et al.*, 2006 ; Bhavsar *et al.*, 2007 ; Hirano *et al.*, 2007 ; Jonas *et al.*, 2007, Karacorlu *et al.*, 2007 ; Pathai, 2007 ; Cakir *et al.*, 2008 ; Chung *et al.*, 2008 ; Park *et al.*, 2008 ; Parodi *et al.*, 2008 ; Patel *et al.*, 2008 ; Riese *et al.*, 2008 ; Roth *et al.*, 2008 ; Cheng *et al.*, 2009 ; Gewaily et Greenberg, 2009 ; McAllister *et al.*, 2009 ; Scott *et al.*, 2009 ; Wang *et al.*, 2009 ; Wu *et al.*, 2009) (112-146).

Bien que des études randomisées sur l'utilisation intravitréenne de la triamcinolone en particulier et des stéroïdes en général, comme traitement des OVR, n'aient pas été entreprises jusqu'à tout récemment, la littérature déjà publiée suggère fortement un effet anti-œdémateux de la triamcinolone intravitréenne et associée avec une amélioration d'acuité visuelle. Du fait de la durée limitée de la présence intra-oculaire de la triamcinolone, l'amélioration visuelle est limitée dans sa durée. Elle peut dépendre aussi du dosage de la triamcinolone utilisée.

Récemment, de nouvelles études prospectives à double insu et randomisées ont été publiées, présentant les connaissances les plus récentes sur l'utilisation intravitréenne des stéroïdes pour le traitement des OVR (Scott *et al.*, 2009 ; Scott *et al.*, 2009 ; Scott *et al.*, 2009) (144, 147, 148).

L'étude dite SCORE (Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion) est une étude multicentrique clinique d'une série de 411 participants comparée à l'efficacité et à la sécurité des doses de 1 mg et de 4 mg de triamcinolone intravitréenne sans préservatif, comparée au traitement habituel (grid laser pour les yeux

sans hémorragie maculaire dense et laser retardé jusqu'à ce que les hémorragies disparaissent) pour les yeux avec une baisse de vision associée à un œdème maculaire secondaire à une OBVO.

La médication utilisée pour cette étude a été préparée pour une injection intravitréenne stérile, sans conservatif et à usage unique (Trivaris ; Allergan, Inc., Irvine, Calif., États-Unis) avec des doses de 1 et de 4 mg et un volume de 0,05 mL. Le résultat essentiel était de rechercher un gain de 15 lettres d'acuité visuelle ou plus à partir du début de l'étude lors du 12^e mois. 29, 26 et 27 % des participants ont réussi à atteindre cet objectif dans le cadre du traitement standard ou des groupes à 1 ou à 4 mg respectivement. Aucune des comparaisons par paires entre les trois groupes n'a donné des résultats statistiquement significatifs au 12^e mois. Le taux d'élévation de pression intraoculaire ou de cataracte a été semblable pour le traitement classique et pour les doses à 1 mg, mais semblait plus élevé pour le groupe de patients traités avec une dose de 4 mg.

Le groupe de cette étude a donc conclu qu'il n'y avait pas de différence identifiable en termes d'acuité visuelle au 12^e mois pour le groupe standard par rapport aux deux groupes de triamcinolone. Cependant, le taux des effets secondaires, et en particulier l'élévation de la pression intraoculaire de cataracte, semblait plus élevé dans le groupe 4 mg.

Les auteurs en ont conclu que la photocoagulation en grid appliquée dans l'étude SCORE restait le traitement standard pour les patients avec une baisse d'acuité visuelle et un œdème maculaire secondaire aux OBV qui avait des caractéristiques similaires aux participants de l'étude SCORE-BRVO.

La photocoagulation en grid est restée l'élément essentiel par rapport à tous les autres traitements analysés dans des études cliniques pour toutes les baisses de vision associées aux œdèmes maculaires secondaires aux OBV.

Cependant, il faut quand même noter quelques limites concernant cette étude. L'acuité visuelle centrale et le champ visuel paracentral participent tous les deux à la qualité de vision. Les photocoagulations paracentrales, par comparaison avec les injections de triamcinolone entraînent des altérations du champ visuel paracentral. Étant donné que cette vision dans le champ visuel paracentral ou la possibilité de lire n'ont pas été analysés dans l'étude, les conclusions de l'étude SCORE-BRVO peuvent être valides pour l'évaluation de l'acuité

visuelle centrale, mais cependant, elles restent discutables en ce qui concerne les résultats sur la qualité de vision en général.

La durée de l'évolution de l'œdème maculaire doit être aussi très importante à considérer comme cela a été noté dans l'étude de l'évolution spontanée de la maladie. Dans l'analyse de sous-groupe de l'étude SCORE, les patients qui avaient une durée d'évolution de moins de trois mois ont montré une tendance à avoir plus de bénéfice que les patients traités selon la méthode standard. Cependant, parmi ces patients qui avaient un œdème maculaire de moins de trois mois de durée, 34 % du groupe 4 mg ont montré une amélioration d'acuité visuelle de 15 lettres ou plus par rapport à 15 % seulement dans le groupe photocoagulation. Selon les auteurs de l'étude, ces nombres n'étaient cependant pas significatifs, mais pouvaient démontrer l'importance de la durée de l'évolution de l'œdème dans le cadre de l'analyse des résultats des différentes études.

Dans l'étude SCORE-BRVO, plus de 50 % des patients avaient un œdème maculaire d'une durée inférieure à trois mois. Si environ 25 % de ces patients avaient un œdème maculaire de nature transitoire spontanément (Gutman, 1977) (42), il est possible que dans l'étude SCORE environ 12 % des patients avaient un œdème maculaire transitoire avec résolution spontanée.

Analyse de l'étude SCORE dans le cadre des OVCR

Les résultats de l'étude SCORE-OVCR sont différents des résultats obtenus dans l'étude SCORE-OBV. Dans cette étude SCORE-OVCR (Ip *et al.*, 2009) (149), une série de 271 participants avec œdème maculaire secondaire à une OVCR bien perfusée ont été inclus. 7, 27 et 26 % des participants ont atteint le critère primaire (c'est-à-dire une amélioration d'acuité visuelle de 15 lettres ou plus à partir de l'examen initial et au bout du 12^e mois), aussi bien dans le groupe observé, dans le groupe à 1 mg et dans le groupe à 4 mg respectivement. Les OR de ce résultat étaient 5 fois plus grands dans le groupe 1 mg que dans le groupe observation ($p = 0,001$) et 5 fois plus grands dans le groupe 4 mg que dans le groupe observation ($p = 0,001$). Il n'y avait pas de différence entre le groupe 1 et 4 mg ($p = 0,97$). Le taux d'élévation de pression intraoculaire et de cataracte est similaire dans le groupe observation et dans le groupe 1 mg et plus élevé dans le groupe 4 mg.

Le groupe d'étude en a ainsi conclu que les injections intravitréennes de triamcinolone étaient

préférables à l'observation simple pour traiter les baisses d'acuité visuelle associées à un œdème maculaire secondaire à une OVCR chez les patients qui ont des caractéristiques similaires à ceux de l'étude SCORE-CRVO. La dose de 1 mg semble avoir un profil de sécurité meilleur que la dose de 4 mg.

Les auteurs suggèrent que la triamcinolone intravitréenne, à une dose de 1 mg et suivant les critères de traitement appliqués dans l'étude SCORE devrait être considérée pendant plus d'un an et éventuellement pendant deux ans pour des patients ayant des caractéristiques similaires à l'étude SCORE-OVCR.

La formulation utilisée dans cette étude (Triaris) n'est actuellement pas cliniquement accessible.

Dexaméthasone

La dexaméthasone a été utilisée pendant longtemps comme un corticostéroïde très puissant qui diminue les médiateurs de l'inflammation impliqués dans l'œdème maculaire.

Du fait de son action anti-œdémateuse et anti-angiogénique, la *dexaméthasone intravitréenne* a été utilisée dans des études sur les OVR. Des données préalables ont suggéré un moindre taux d'effets secondaires que pour les autres corticostéroïdes. Cependant, il faut noter la courte demi-vie des injections intravitréennes de dexaméthasone.

Un implant dexaméthasone intravitréen (Ozurdex®) a donc été développé pour libérer des niveaux continus et prolongés de dexaméthasone dans le segment postérieur de l'œil, au cours d'une étude clinique durant 6 mois, randomisée et contrôlée sur les œdèmes maculaires associés aux OVR, étude appelée GENEVA.

Les objectifs de l'étude GENEVA ont été d'évaluer l'effet de la dexaméthasone intravitréenne et de son système de délivrance prolongée (Ozurdex®) chez les patients avec une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire associé à une OVR.

L'étude randomisée, prospective, multicentrique et contrôlée, comportait deux groupes parallèles identiques et masqués par rapport à un groupe sham. Une étude clinique de phase III a été conduite en deux périodes de 6 mois chacune.

Dans l'étude initiale à double insu de traitement, les patients ont été répartis (1:1:1) pour recevoir soit 350 µg, soit 750 µg d'implant de dexaméthasone soit pour recevoir un traitement sham sans applicateur. Dans la phase open-label (2^e injection), les patients ont reçu 750 µg de

dexaméthasone sous forme d'un implant à délivrance prolongée.

Le but final essentiel de l'étude a été d'obtenir une amélioration \geq à 15 lettres (3 lignes Snellen) de meilleure acuité visuelle corrigée. Des points d'étude complémentaires comportaient la meilleure acuité visuelle corrigée au cours des 6 mois de l'étude, l'épaisseur rétinienne centrale mesurée par OCT et les facteurs de sécurité. Pour être éligible pour l'étude, les patients devaient avoir plus de 18 ans, avoir une meilleure acuité visuelle corrigée $>$ à 34 et $<$ à 68 lettres (20/200 à 20/50), et un œdème maculaire comportant les caractéristiques suivantes :

1. atteinte de la fovea ;
2. être dû soit à une OVR soit à une OVCR ;
3. durée d'évolution de l'œdème maculaire de six semaines à douze mois pour les OBV ;
4. durée de l'œdème maculaire de six semaines à neuf mois pour les OVCR ;
5. une baisse d'acuité visuelle due à l'œdème, et
6. une augmentation d'épaisseur rétinienne \geq 300 µm dans le champ central de 1 mm de la macula.

Le pourcentage de patients avec OBV ou OVCR est similaire dans les trois groupes avec environ deux tiers de patients OBV (68,1 % d'OBV pour le groupe de dexaméthasone 700 µg) et un tiers des patients avec OVCR dans chaque groupe (39,1 % d'OVCR dans le groupe de dexaméthasone 700 µg).

La durée d'évolution de l'œdème maculaire est similaire dans chaque groupe avec environ 15 % des patients ayant un œdème maculaire de durée inférieure à 3 mois, et 50 % avec une durée d'évolution située entre 3 et 6 mois, et 30 % avec un œdème maculaire dont l'évolution a duré depuis plus de 6 mois (16,4 % des patients $<$ 3 mois, 51,3 % entre 3 et 6 mois et 32,3 % de patients $>$ 6 mois).

Seulement 1 % des patients traités par dexaméthasone groupe 700 µg et 1 % des patients avec 350 µg ont été amenés à interrompre le traitement du fait d'effet secondaire.

Il est noter que seulement 15 % avaient un œdème maculaire d'une durée d'évolution inférieure à 3 mois en comparaison de plus de 50 % de l'étude SCORE-OBV, 51,5-53,8 % dans l'étude BRAVO, et 51,5- 61,5 % dans l'étude CRUISE. Ceci pourrait évidemment avoir un impact sur les résultats et créer des difficultés lorsqu'on compare les différentes études puisque l'évolution spontanée vers l'amélioration est plus grande

dans les études comportant un grand nombre de patients qui ont une durée préalable d'évolution de l'œdème maculaire relativement plus courte. La proportion de patients ayant au moins une amélioration de 10 ou 15 lettres à partir des baselines de la meilleure acuité visuelle corrigée était relativement plus grande dans le groupe 700 µg que dans le groupe sham à partir du 30^e jour jusqu'au 90^e.

La réponse maximum a été observée vers le 60^e jour :

- 29 % des patients dans le groupe dexaméthasone 700 µg ont obtenu une amélioration d'au moins 15 lettres à partir du départ du début de l'étude comparée avec 11 % dans le groupe sham ;
- 51 % des patients dans le groupe dexaméthasone 700 µg ont obtenu une amélioration d'au moins 10 lettres à partir des baselines comparée avec 26 % dans le groupe sham ;
- les différences statistiques entre le groupe dexaméthasone et le groupe sham n'étaient plus perceptibles statistiquement à partir du 180^e jour dans l'analyse de l'ensemble du groupe de patients.

Les différences moyennes de la meilleure acuité visuelle corrigée à partir des baselines entre le groupe dexaméthasone 700 µg et le groupe sham ont été statistiquement significatives :

1. à tous les stades pour l'ensemble des patients ;
2. à tous les stades pour le groupe OBV ;
3. au stade du 30^e, 60^e et 90^e jour pour les patients OVCR.

La différence essentielle entre le groupe et sous-groupe OBV et OVCR a été au niveau du groupe de traitement sham. Parmi les patients porteurs d'une OBV dans le groupe sham, la meilleure acuité visuelle corrigée moyenne s'est améliorée progressivement pendant l'ensemble de l'étude. Au contraire, dans le groupe de patients avec OVCR dans le groupe sham, la meilleure acuité visuelle corrigée moyenne a diminué progressivement pour descendre au-dessous du niveau des baselines initiales.

Les modifications moyennes de la meilleure acuité visuelle corrigée initiale ont été similaires au cours du deuxième traitement avec la dexaméthasone 700 ou 350 µg.

Les patients qui ont reçu un traitement sham au stade initial ont montré une amélioration un peu moindre par rapport aux baselines de leur meilleure acuité visuelle corrigée après avoir reçu un traitement open-label, que les patients

qui ont reçu la dexaméthasone 700 ou 350 µg au cours de la phase initiale de l'étude.

Le pourcentage de patients dans les groupes dexaméthasone qui ont présenté une élévation de pression intraoculaire ≥ 35 mm de mercure (environ 2 à 3 % des patients au 60^e jour), ≥ 25 mm de mercure (environ 15 % des patients au 60^e jour), et ≥ 10 mm de mercure (environ 15 % des patients au 60^e jour) ont atteint au 60^e jour leur maximum, et sont retournés au niveau de baselines au 180^e jour.

Après le 12^e mois (2 injections de dexaméthasone), seulement 1,2 % des patients (n = 4) ont nécessité un traitement chirurgical pour limiter la pression intraoculaire et 0,9 % des patients (n = 3) ont eu une opération de cataracte (pour le groupe 700 µg/700 µg groupe patient injectés deux fois). Des événements secondaires dans le traitement initial, dont le maximum de sévérité avait augmenté durant la phase d'extension open-label, ont été signalés pour 2,6 % des patients (groupe 700 µg/700 µg).

En résumé, deux études identiques, randomisées, prospectives, multicentriques, masquées, contrôlées avec un groupe sham, et évoluant parallèlement dans une étude clinique de phase III, ont mis en évidence un effet statistiquement significatif et une action rapide avec un maximum d'effet au 60^e jour pour une diminution d'effet débutant à partir du 90^e jour mais persistant quand même jusqu'au 180^e jour.

La 2^e injection est apparue efficace avec un effet légèrement meilleur après la 1^{re} injection.

Aucun événement secondaire n'a été signalé en relation avec l'injection.

On note seulement un taux relativement faible de cataracte ou d'augmentation persistante de pression intra-oculaire.

Ces résultats suggèrent que ce système de libération prolongée de dexaméthasone intra-oculaire peut être considéré comme une thérapeutique de premier choix à la fois pour les OBV et pour les OVCR.

Anti-VEGF intra vitréaux

Bevacizumab - Ranibizumab

Depuis l'étude initiale sur l'utilisation du bevacizumab par voie intravitréenne pour le traitement de la DMLA exsudative (Rosenfeld *et al.*, 2005) (150), le bevacizumab a été une médication utilisée dans le monde entier pour les

patients présentant diverses affections néo-vasculaires, y compris les occlusions veineuses rétinienne (Iturralde *et al.*, 2006 ; Jaissle *et al.*, 2006 ; Rosenfeld *et al.*, 2006 ; Spandau *et al.*, 2006 ; Costa *et al.*, 2007 ; Matsumoto *et al.*, 2007 ; Rabena *et al.*, 2007) (151-157).

La plupart des études publiées jusqu'à présent considèrent que le bevacizumab et le ranibizumab ont entraîné une amélioration de l'acuité visuelle chez les patients présentant une OVR. Ces études étant essentiellement des études pilotes et des séries de cas sans contrôle ni randomisation. Les résultats ne peuvent pas être pris comme des indications ni comme des preuves de l'utilité de ce traitement. De plus, la majorité des études n'avait pas différencié clairement les groupes non ischémiques et ischémiques d'OVR. Des études contrôlées randomisées sont donc indispensables comme pour apporter des preuves cliniques de l'utilité des anti-VEGF.

Ranibizumab et pégaptanib

Les effets du ranibizumab et du pégaptanib sur l'œdème maculaire dans les OVR ont aussi été étudiés dans de multiples études aux multiples publications (Campochiaro *et al.*, 2008 ; Pieramici *et al.*, 2008 ; Spaide *et al.*, 2009 ; Wroblewski *et al.*, 2009) (158-161).

Ces études signalent une diminution de l'œdème maculaire après injection intravitréenne des médicaments anti-VEGF. La première étude randomisée multicentrique sur les effets du traitement anti-VEGF pour les OVR a été organisée pour étudier le sodium de pégaptanib. Les résultats ont été rapportés au congrès de l'EVRS 2006. Les patients avec une baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire aux OVCR ont été assignés d'une manière randomisée sur un groupe sham, soit un groupe 0,3 ou 1 mg de pégaptanib de sodium. Le groupe traité avec 1 mg a montré le plus haut degré d'amélioration visuelle supérieur à 5 lettres et le plus faible degré de perte de 15 lettres ou plus par rapport au groupe contrôle ($p < 0,05$ et $p < 0,01$, respectivement). Il existe une différence de 13 lettres dans les variations d'acuité visuelle entre le groupe contrôle, sham et le groupe traité avec 1 mg.

Ranibizumab

Les études dites CRUISE et BRAVO sont deux études de phase 3 de Lucentis® ou ranibizumab, pour l'œdème maculaire dû aux OVR. Les résultats préliminaires au 6^e mois à partir de chacune

de ces deux études ont été présentées au Congrès Retina en octobre 2009.

L'étude BRAVO est une étude de phase III, multicentrique et randomisée, contrôlée avec un groupe sham doublement masqué, et qui a recruté 397 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Lucentis® dans l'œdème maculaire secondaire aux occlusions de branche veineuse rétinienne.

Les patients ont été randomisés dans trois groupes : 1) traitement standard avec grid laser ; 2) injection intra vitrée de 0,5 mg de ranibizumab, et 3) traitement simultané par grid laser et par injection intravitréenne de 0,3 ou 0,5 mg de ranibizumab.

L'étude CRUISE est une étude de phase III multicentrique, randomisée, à double insu, avec un groupe sham pour évaluer la sécurité et l'efficacité de Lucentis®. Cette étude a recruté 392 patients avec œdème maculaire secondaire aux OVCR.

Les patients étaient randomisés dans deux groupes : injection sham et injection intravitréenne de 0,3 ou 0,5 mg de ranibizumab.

Dans les deux études, les patients ont reçu tous les mois des injections intravitréennes durant les premiers 6 mois et ensuite entre le 6^e mois et le 12^e mois. L'évaluation devait déterminer si leur traitement était nécessaire. Les résultats préliminaires au 6^e mois ont montré dans les deux études que les groupes traités auraient une meilleure récupération d'acuité visuelle que les groupes contrôles.

Dans l'étude BRAVO, 55 % des patients ont reçu 0,3 mg de Lucentis® et 61 % ont reçu 0,5 mg de Lucentis® et ont vu leur vision s'améliorer de 15 lettres ou plus comparée à 29 % des patients ayant reçu une injection sham ou un traitement laser grid.

Dans l'étude CRUISE, 46 % des patients ayant reçu 0,3 mg de Lucentis® et 48 % ayant reçu 0,5 mg de Lucentis® ont vu leur vision s'améliorer de 15 lettres ou plus comparée à 17 % des patients ayant reçu une injection sham. Les résultats au contrôle final à 12 et à 24 mois seront publiés dans un proche avenir.

Plus de la moitié des patients ont eu une faible durée d'évolution de l'œdème maculaire, c'est-à-dire 51,5-53,8 % dans le groupe BRAVO et 51,5-61,5 % dans le groupe CRUISE.

Traitement généraux

Plusieurs études ont suggéré un effet bénéfique de l'hémodilution comme traitement à la phase

précoce des occlusions veineuses rétiniennes. L'hémomodilution pourrait prévenir le ralentissement de la circulation sanguine et ses complications, en diminuant d'une manière rapide et considérable la viscosité sanguine.

Certaines études randomisées ont été publiées à ce sujet montrant une différence statistiquement significative entre les patients traités et non traités (Hansen *et al.*, 1989 ; Hansen *et al.*, 1989 ; Wolf *et al.*, 1994 ; Hattenbach *et al.*, 1999 ; Glacet-Bernard *et al.*, 2001) (162-166).

Ces études monocentriques ont été conduites entre 1980 et 1990 et ont utilisé différents protocoles de traitement.

Des études multicentriques prospectives sont actuellement en cours avec de nouvelles méthodes d'hémomodilution et d'érythro-aphérèse et on espère qu'elles apporteront une réponse à la question de savoir si l'hémomodilution devrait être recommandée ou pas pour le traitement des OVR.

Prévention

Un petit nombre seulement d'études ont essayé d'analyser un rôle de prévention pour éviter une récurrence des occlusions veineuses rétiniennes sur le même œil ou le développement d'une occlusion veineuse rétinienne sur le deuxième œil.

Jusqu'à présent, aucune de ces études n'a montré un bénéfice statistiquement significatif, en particulier les inhibiteurs à l'agrégation plaquettaire et les médicaments anticoagulants (Koizumi *et al.*, 2007 ; McIntosh *et al.*, 2007) (38-167).

Développements potentiels

Les développements ultérieurs devraient inclure de nouveaux systèmes de délivrance intraoculaire analogues au système de délivrance dans le segment postérieur de dexaméthasone, dit Ozurdex®, pour l'administration de stéroïdes (Kuppermann *et al.*, 2007 ; Williams *et al.*, 2009) (168, 169) qui ont déjà montré des résultats positifs pour le traitement de l'œdème maculaire dans d'autres indications.

D'autres développements ultérieurs sont la combinaison de traitement par des stéroïdes et par des anti-VEGF avec des systèmes de libération prolongée (Ramchandran *et al.*, 2008) (170), en essayant de s'orienter vers la protection rétinienne ou vers la réouverture des capillaires rétiens non perfusés (Otani *et al.*, 2004 ; Harris

et al., 2006 ; Smith, 2006 ; Jonas *et al.*, 2008 ; Jonas *et al.*, 2009 ; Ma *et al.*, 2009) (171-176).

Conclusion

Les occlusions veineuses rétiniennes font partie d'un des groupes les plus fréquemment rencontrés dans les affections vasculaires rétiniennes, dans tous les groupes ethniques.

Si la macula est atteinte, l'acuité visuelle centrale s'effondre et ceci essentiellement en fonction du degré d'œdème fovéal et de l'ischémie maculaire. Il est essentiel de distinguer entre les groupes non ischémiques qui ont un pronostic relativement bon même sans traitement et le groupe ischémique qui a un pronostic relativement sévère.

Les facteurs de risque actuellement connus dans les OVR comportent essentiellement l'hypertension artérielle systémique et la neuropathie glaucomeuse optique.

En général la vision peut être améliorée parallèlement à la diminution de l'œdème maculaire. Le degré de baisse d'acuité visuelle dû à la non-perfusion capillaire ne peut cependant pas être nettement modifié.

Les études cliniques récentes ainsi que les études cliniques prospectives, randomisées et contrôlées ont suggéré que les stéroïdes intravitréens (triamcinolone, fluocinolone, dexaméthasone à libération prolongée) et l'injection de médicaments anti-VEGF intra-vitréens (bevacizumab, ranibizumab, pégaptanib) peuvent, au moins temporairement, diminuer ou réduire l'œdème fovéal et, de ce fait, améliorer la fonction visuelle.

La durée d'évolution de l'œdème semble être aussi d'une grande importance. Certains patients peuvent avoir un œdème maculaire transitoire avec une récupération spontanée. Inversement, lorsque l'œdème maculaire est persistant, le traitement le plus précoce donne les meilleures chances de réponse visuelle.

Puisque de nombreuses études, en particulier celles sur l'utilisation de la photocoagulation au laser, ont mesuré essentiellement l'acuité visuelle centrale et ne prenaient pas en compte les altérations du champ visuel périphérique (au contraire des traitements par administration de médicaments intravitréens), la valeur clinique du traitement péricentral laser en comparaison avec les injections intravitréennes reste encore à préciser.

Un traitement préventif pour éviter les récurrences des OVR ou le développement d'une OVR sur l'autre œil n'a pas encore fait la preuve de son efficacité.

Messages clés

- Le diagnostic de l'œdème maculaire des OVR est maintenant facilité par l'OCT, qui permet une mesure de l'épaisseur rétinienne et qui constitue un test thérapeutique utile.
- L'angiographie à la fluorescéine reste essentielle pour distinguer l'œdème maculaire bien perfusé par rapport aux formes d'œdème maculaire ischémique qui devient en fait souvent une contre-indication au traitement.
- La photocoagulation en grid reste le traitement de référence pour l'œdème maculaire des OVR.
- Dans les OVR, les injections intravitréennes de stéroïdes ou d'anti-angiogéniques semblent montrer un bénéfice, comparé à l'évolution spontanée. Les études actuelles pourraient confirmer les résultats préliminaires.
- Certains patients peuvent avoir un œdème maculaire transitoire avec une amélioration spontanée d'acuité visuelle, mais lorsque l'œdème maculaire est persistant, le traitement le plus précoce semble être celui qui a le plus de chance d'amélioration visuelle finale.

Références

1. Hayreh SS (1965) Occlusion of the central retinal vessels. *Br J Ophthalmol* 49: 626-45
2. Hayreh SS (1964) An experimental study of the central retinal vein occlusion. *Trans Ophthalmol Soc UK* 84: 586-95
3. Coscas G, Dhermy P. (1978) *Occlusions veineuses rétinienne*. Masson, Edit, Paris ; 283-346
4. Hayreh SS (1983) Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 90: 458-74
5. The Central Vein Occlusion Study (1993) Baseline and early natural history report. *Arch Ophthalmol* 111: 1087-95
6. The Central Vein Occlusion Study Group M report (1995) Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 102: 1425-33
7. The Central Vein Occlusion Study Group N report (1995) A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology* 102: 1434-44
8. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P (1990) Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228: 201-17
9. Coscas G., Gaudric A (1984) Natural course of nonaphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 28 Suppl: 471-84
10. Liebreich R (1855) Ueber die Farbedes Augenhintergrundes. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 1: 333-58
11. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM (2000) The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 98: 133-41
12. Mitchell P, Smith W, Chang A (1996) Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 114: 1243-7
13. Wong TY, Larsen EK, Klein R, et al. (2005) Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology* 112: 540-7
14. Liu W, Xu L, Jonas JB (2007) Vein occlusion in Chinese subjects. *Ophthalmology* 114: 1795-6
15. Cheung N, Klein R, Wang JJ, et al. (2008) Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 4297-302
16. Lim LL, Cheung N, Wang JJ, et al. (2008) Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. *Br J Ophthalmol* 92: 1316-19
17. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P (2001) Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 131: 61-77
18. O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG (2008) Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 126: 692-99.
19. Hayreh S (2005) Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 24: 493-519
20. McIntosh R, Mohamed Q, Saw S, Wong T (2006) Interventions for branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 114: 835-54
21. Mohamed Q, McIntosh R, Saw S, Wong T (2006) Interventions for central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 114: 507-19
22. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. (2009) The Prevalence and number of people with retinal vein occlusion: Pooled data from population-based studies from the US, Europe, Australia and Asia. *Ophthalmology*. In Press
23. Leenen FH, Dumais J, McInnis NH, et al. (2008) Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension. *CMAJ* 178: 1441-9
24. Read JG, Gorman BK (2007) Racial/ethnic differences in hypertension and depression among US adult women. *Ethn Dis* 17: 389-96
25. Giles T, Aranda JM, Suh DC, et al. (2007) Ethnic/racial variations in blood pressure awareness, treatment, and control. *J Clin Hypertens* 9: 345-54
26. Ostchega Y, Hughes JP, Wright JD, et al. (2008) Are demographic characteristics, health care access and utilization, and comorbid conditions associated with hypertension among US adults? *Am J Hypertens* 21: 159-65
27. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P (2002) Hematological abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240: 180-96
28. The Eye Disease Case-control Study Group (1993) Risk factors for branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 116: 286-96
29. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, et al. (2007) Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology* 114: 520-4
30. Xu L, Liu W, Wang Y, Yang H, Jonas JB (2007) Retinal vein occlusions and mortality. The Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 144: 972-3
31. Girmens JF, Scheer S, Heron E, et al. (2008) Familial central retinal vein occlusion *Eye* 22: 308-10

32. The Central Vein Occlusion Study Group (1997) Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 115: 486-91
33. Glacet-Bernard, A., Bayani N, Chretien P, et al. (1994) Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. A prospective study of 75 patients. *Arch Ophthalmol* 112: 790-5
34. Arsène S, Delahousse B, Regina S, et al. (2005) Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost* 94: 101-6
35. Kuhli C, Scharrer I, Koch F, et al. (2004) Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 137: 459-64
36. Kuhli C, Hattenbach LO, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C (2002) High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240: 163-8
37. Pinna A, Carru C, Solinas G, et al. (2007) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 2747-52
38. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C, Spaide RF (2007) Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol* 144: 858-63
39. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. (1996) Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 103: 551-60
40. Browning DJ (2002) Patchy ischemic retinal whitening in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 109: 2154-9
41. Paques M, Gaudric A (2003) Perivenous macular whitening during central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 121: 1488-91
42. Gutman FA (1977) Macular edema in branch retinal vein occlusion: prognosis and management *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 83: 488-95
43. Hayreh SS, Hayreh MS (1980) Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, and natural history. *Arch Ophthalmol* 98: 1600-9
44. Paques M, Girmens JF, Riviere E, Sahel J (2004) Dilation of the minor arterial circle of the iris preceding rubeosis iridis during retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 138: 1083-6
45. Laatikainen L, Kohner EM (1976) Fluorescein angiography and its prognostic significance in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 60: 411-8
46. Catier A, Tadayoni R, Paques M, et al. (2005) Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 140: 200-6
47. Ota M, Tsujikawa A, et al. (2008) Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. *Retina* 28: 1502-8
48. Shroff D, Mehta D K, et al. (2008) Natural history of macular status in recent-onset branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol* 28: 261-8
49. Hitchings RA, Spaeth GL (1976) Chronic retinal vein occlusion in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 60: 694-9
50. Jonas JB (2003) Reproducibility of ophthalmodynamometric measurements of the central retinal artery and vein collapse pressure. *Br J Ophthalmol* 87: 577-9
51. Jonas JB (2003) Ophthalmodynamometric assessment of the central retinal vein collapse pressure in eyes with retinal vein stasis or occlusion. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol* 241: 367-70
52. Jonas JB (2003) Central retinal artery and vein pressure in patients with chronic open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 87: 949-51
53. Jonas JB (2004) Ophthalmodynamometric determination of the central retinal vessel collapse pressure correlated with systemic blood pressure. *Br J Ophthalmol* 88: 501-4
54. Harder B, Jonas JB (2007) Frequency of spontaneous pulsations of the central retinal vein in normal eyes. *Br J Ophthalmol* 91: 401-2
55. Jonas JB, Harder B (2007) Ophthalmodynamometric differences between ischemic versus non-ischemic retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 143: 112-6
56. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, et al. (1990) Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228: 281-96
57. The Branch Vein Occlusion Study Group (1984) Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 98: 271-82
58. The Branch Vein Occlusion Study Group (1986) Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 104: 34-41
59. Hayreh SS, Rubenstein L, Podhajsky P (1993) Argon laser scatter photocoagulation in treatment of branch retinal vein occlusion. A prospective clinical trial. *Ophthalmologica* 206: 1-14
60. Arnarsson A, Stefánsson E (2000) Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 877-9
61. Maár N, Luksch A, Graebe A, et al. (2004) Effect of laser photocoagulation on the retinal vessel diameter in branch and macular vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 122: 987-91
62. Ohashi H, Oh H, Nishiwaki H, et al. (2004) Delayed absorption of macular edema accompanying serous retinal detachment after grid laser treatment in patients with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 111: 2050-6
63. Esrick E, Subramanian ML, Heier JS, et al. (2005) Multiple laser treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 139: 653-7
64. Parodi MB, Spasse S, Iacono P, et al. (2006) Subthreshold grid laser treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with micropulse infrared (810 nanometer) diode laser. *Ophthalmology* 113: 2237-2242, 2005;139:653-657
65. Hayreh SS (2003) Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 217:167-88
66. Opremcak EM, Bruce RA (1999) Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy: a prospective review of 15 cases. *Retina* 19: 1-5
67. Shah GK, Sharma S, Fineman MS, et al. (2000) Arteriovenous adventitial sheathotomy for the treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 129: 104-6
68. Le Rouic JF, Bejjani RA, Rumen F, et al. (2001) Adventitial sheathotomy for decompression of recent onset branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 747-51
69. Cahill MT, Kaiser PK, Sears JE, Fekrat S (2003) The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 87: 1329-32
70. Fujii GY, de Juan E Jr, Humayun MS. (2003) Improvements after sheathotomy for branch retinal vein occlusion documented by optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 34: 49-52

71. Mason J3rd, Feist R, White M Jr, *et al.* (2004) Sheathotomy to decompress branch retinal vein occlusion: a matched control study. *Ophthalmology* 111: 540-5
72. Charbonnel J, Glacet-Bernard A, Korobelnik JF, *et al.* (2004) 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* 242: 223-8
73. Yamaji H, Shiraga F, Tsuchida Y, *et al.* (2004) Evaluation of arteriovenous crossing sheathotomy for branch retinal vein occlusion by fluorescein videoangiography and image analysis. *Am J Ophthalmol* 137: 834-41
74. Yamamoto S, Saito W, Yagi F, *et al.* (2004) Vitrectomy with or without arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 138: 907-14
75. Opremac EM, Bruce RA, Lomeo MD, *et al.* (2001) Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina* 215: 408-15
76. Garcia-Arumi J, Boixadera A, Martinez-Castillo V, *et al.* (2003) Chorioretinal anastomosis after radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 121: 1385-91
77. Weizer JS, Stinnett SS, Fekrat S (2003) Radial optic neurotomy as treatment for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 136: 814-9
78. Spaide RF, Klancknik JM Jr, Gross NE (2004) Retinal choroidal collateral circulation after radial optic neurotomy correlated with the lessening of macular edema. *Retina* 243: 356-9
79. Arevalo JF, Garcia RA, Wu L *et al.* (2008) Pan-American Collaborative Retina Study Group. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Retina* 288: 1044-52
80. Hayreh SS (2002) Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina* 226: 827
81. Saika S, Tanaka T, Miyamoto T, Ohnishi Y (2001) 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* 239: 729-32
82. Garcia-Arumi J, Martinez-Castillo V, Boixadera A, *et al.* (2004) Management of macular edema in branch retinal vein occlusion with sheathotomy and recombinant tissue plasminogen activator. *Retina* 24: 530-40
83. Mandelcorn MS, Nrusimhadevara RK (2004) Internal limiting membrane peeling for decompression of macular edema in retinal vein occlusion: a report of 14 cases. *Retina* 24: 348-55
84. Radetzky S, Walter P, Fauser S, *et al.* (2004) 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* 242: 273-8
85. Nkeme J, Glacet-Bernard A, Gnikipingo K, *et al.* (2006) Surgical treatment of persistent macular edema in retinal vein occlusion. *J Fr Ophthalmol* 29: 808-14
86. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, *et al.* (2007) Long-term outcomes of vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion. *Retina* 27: 49-54
87. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, *et al.* (2007) Long-term visual outcomes after vitrectomy for macular edema with foveal hemorrhage in branch retinal vein occlusion. *Retina* 27: 584-8
88. Berker N, Batman C (2008) Surgical treatment of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 86: 245-52
89. Oh IK, Kim S, Oh J, Huh K (2008) Long-term visual outcome of arteriovenous adventitial sheathotomy on branch retinal vein occlusion induced macular edema. *Korean J Ophthalmol* 22: 1-5
90. Arai M, Yamamoto S, Mitamura Y, *et al.* (2009) Efficacy of vitrectomy and internal limiting membrane removal for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 223: 172-6
91. DeCroos FC, Shuler RK Jr, Stinnett S, Fekrat S (2009) Pars plana vitrectomy, internal limiting membrane peeling, and panretinal endophotocoagulation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 147: 627-633.e1
92. Lu N, Wang NL, Wang GL, *et al.* (2009) Vitreous surgery with direct central retinal artery massage for central retinal artery occlusion. *Eye* 23: 867-72
93. Uemura A, Yamamoto S, Sato E, *et al.* (2009) Vitrectomy alone versus vitrectomy with simultaneous intravitreal injection of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 40: 6-12
94. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV (1992) Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 99: 753-9
95. Stefánsson E (2009) Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247: 147-63
96. Weiss JN (1998) Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein. *Am J Ophthalmol* 126: 142-4
97. Weiss JN, Bynoe LA (2001) Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 108: 2249-57
98. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, *et al.* (2002) Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 86: 247-8
99. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF (2002) Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular oedema in central retinal vein occlusion. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol* 240: 782-3
100. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S (2003) Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*; 136: 419-25
101. Wingate RJ, Beaumont PE (1999) Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol* 27: 431-2
102. Bakri SJ, Beer PM (2003) The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 34: 386-90
103. Benz MS, Murray TG, Dubovy SR, *et al.* (2003) Endophthalmitis caused by *Mycobacterium chelonae* abscessus after intravitreal injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 121: 271-3
104. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF (2003) Endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Arch Ophthalmol* 121: 1663-4
105. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R (2003) Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 87: 24-7
106. Jonas JB, Bleyl U (2004) Morphallaxia-like ocular histology after intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 88: 839-40
107. Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, *et al.* (1985) Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol* 103: 708-11
108. Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, *et al.* (1992) Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier

- breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 110: 1155-59
109. Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R, Hatchell DL (1993) The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231: 34-40
 110. Penfold PL, Wong JG, Gyory J, Billson FA (2001) Effects of triamcinolone acetonide on microglial morphology and quantitative expression of MHC-II in exudative age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol* 29: 188-92
 111. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, *et al.* (2002) Modulation of permeability and adhesion molecule expression by human choroidal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 3125-30
 112. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF (2002) Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240: 782-3
 113. Bashshur ZF, Ma'luf RN, Allam S, *et al.* (2004) Intravitreal triamcinolone for the management of macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 122: 1137-40
 114. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, *et al.* (2004) Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 122: 1131-6
 115. Jonas JB, Degenring R, Kampeter B, *et al.* (2004) Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 138: 158-60
 116. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S (2004) Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of central retinal vein occlusion in young patients. *Retina* 24: 324-7
 117. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu SA (2005) Resolution of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide treatment of patients with branch retinal vein occlusion. *Retina* 25: 856-60
 118. Cekiç O, Chang S, Tseng JJ, *et al.* (2005) Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina* 25: 846-50
 119. Cekiç O, Chang S, Tseng JJ, *et al.* (2005) Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 25: 851-5
 120. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, *et al.* (2005) Branch retinal vein occlusion treated by intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 19: 65-71
 121. Jonas JB, Akkoyun I, Kampeter B, *et al.* (2005) Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 15: 751-8
 122. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R (2005) Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 24: 587-611
 123. Lee H, Shah GK (2005) Intravitreal triamcinolone as primary treatment of cystoid macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 25: 551-5
 124. Chen SD, Sundaram V, Lochhead J, Patel CK (2006) Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 141: 876-83
 125. Goff MJ, Jumper JM, Yang SS, *et al.* (2006) Intravitreal triamcinolone acetonide treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina* 26: 896-901
 126. Gregori NZ, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, *et al.* (2006) One-year safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for the management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina* 26: 889-95
 127. Jonas JB (2006) Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res* 38: 218-45
 128. Ramezani A, Entezari M, Moradian S, *et al.* (2006) Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion; a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244: 1601-6
 129. Bhavsar AR, Ip MS, Glassman AR (2007) DRCRnet and the SCORE Study Groups. The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials. *Am J Ophthalmol* 144: 454-6
 130. Hirano Y, Sakurai E, Yoshida M, Ogura Y (2007) Comparative study on efficacy of a combination therapy of triamcinolone acetonide administration with and without vitrectomy for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 39: 207-12
 131. Jonas JB, Rensch F (2007) Decreased retinal vein diameter after intravitreal triamcinolone for retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol* 91: 1711-2
 132. Karacorlu M, Karacorlu SA, Ozdemir H, Senturk F (2007) Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of serous macular detachment in central retinal vein occlusion. *Retina* 27: 1026-30
 133. Pathai S (2007) Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of persistent macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Eye* 21: 255-56
 134. Cakir M, Dogan M, Bayraktar Z, *et al.* (2008) Efficacy of intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion in eyes with or without grid laser photocoagulation. *Retina* 28: 465-72
 135. Chung EJ, Lee H, Koh HJ (2008) Arteriovenous crossing sheathotomy versus intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246: 967-74
 136. Park SP, Ahn JK (2008) Changes of aqueous vascular endothelial growth factor and interleukin-6 after intravitreal triamcinolone for branch retinal vein occlusion. *Clin Experiment Ophthalmol* 36: 831-5
 137. Parodi MB, Iacono P, Ravalico G (2008) Intravitreal triamcinolone acetonide combined with subthreshold grid laser treatment for macular oedema in branch retinal vein occlusion: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 92: 1046-50
 138. Patel PJ, Zaheer I, Karia N (2008) Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema owing to retinal vein occlusion. *Eye* 22: 60-4
 139. Riese J, Loukopoulos V, Meier C, *et al.* (2008) Combined intravitreal triamcinolone injection and laser photocoagulation in eyes with persistent macular edema after branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246: 1671-76
 140. Roth DB, Cukras C, Radhakrishnan R, *et al.* (2008) Intravitreal triamcinolone acetonide injections in the treatment of retinal vein occlusions. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 39: 446-54
 141. Cheng KC, Wu WC, Lin CJ (2009) Intravitreal triamcinolone acetonide for patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion in Taiwan. *Eye* 23: 849-57
 142. Gewaily D, Greenberg PB (2009) Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 21: CD007324
 143. McAllister IL, Vijayasekaran S, Chen SD, Yu DY (2009) Effect of triamcinolone acetonide on vascular endothelial growth factor and occludin levels in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 147: 838-46

144. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, *et al.* (2009b) 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* 127: 1115-28
145. Wang L, Song H (2009) Effects of repeated injection of intravitreal triamcinolone on macular oedema in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 87: 285-9
146. Wu WC, Cheng KC, Wu HJ (2009) Intravitreal triamcinolone acetate vs bevacizumab for treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye* 23: 2215-22
147. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, *et al.* (2009) SCORE Study Investigator Group. SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 116: 504-12
148. Scott IU, Blodi BA, Ip MS, *et al.* (2009) SCORE Study Investigator Group. SCORE Study Report 2: Interobserver agreement between investigator and reading center classification of retinal vein occlusion type. *Ophthalmology* 116: 756-1
149. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, *et al.* (2009) 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* 127: 1101-14
150. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA (2005) Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36: 331-5
151. Iturralde D, Spaide RF, Meyrele CB *et al.* (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*;26: 279-84
152. Jaissle GB, Ziemssen F, Petermeier K, *et al.* (2006) Bevacizumab zur Therapie des sekundären Makulaödems nach venösen Gefäßverschlüssen. *Ophthalmologie* 103: 471-5
153. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA, *et al.* (2006) Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 36: 336-9
154. Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB (2006) Intravitreal bevacizumab treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 84: 555-6
155. Costa RA, Jorge R, Calucci D, *et al.* (2007) Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina* 27: 141-9
156. Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, *et al.* (2007) Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 27: 426-31
157. Rabena MD, Pieramici DJ, Castellarin AA, *et al.* (2007) Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 27: 419-25
158. Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, *et al.* (2008) Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther* 6: 791-9
159. Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, *et al.* (2008) Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology* 115: e47-54
160. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, *et al.* (2009) Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 147: 298
161. Wroblewski JJ, Wells JA 3rd, Adamis AP, *et al.* (2009) Pegaptanib in Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 127: 374-80
162. Hansen LL, Wiek J, Schade M, Müller-Stolzenburg N, Wiederholt M (1989) Effect and compatibility of isovolaemic haemodilution in the treatment of ischaemic and non-ischaemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 199: 90-9
163. Hansen LL, Wiek J, Wiederholt M (1989) A randomised prospective study of treatment of non-ischaemic central retinal vein occlusion by isovolaemic haemodilution. *Br J Ophthalmol* 73: 895-9
164. Wolf S, Arend O, Bertram B, *et al.* (1994) Hemodilution therapy in central retinal vein occlusion. One-year results of a prospective randomized study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 32: 33-9
165. Hattenbach LO, Wellermann G, Steinkamp GW, *et al.* (1999) Visual outcome after treatment with low-dose recombinant tissue plasminogen activator or hemodilution in ischemic central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 213: 360-6
166. Glacet-Bernard A, Zourani A, *et al.* (2001) Effect of isovolemic hemodilution in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 39: 909-14
167. McIntosh RL, Mohamed Q, Saw SM, Wong TY (2007) Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 114: 835-54
168. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, *et al.* (2007) (Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 125: 309-17
169. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, *et al.* (2009) Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 147: 1048-54
170. Ramchandran RS, Fekrat S, Stinnett SS, Jaffe GJ (2008) Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device for chronic central retinal vein occlusion: 12-month results. *Am J Ophthalmol* 146: 285-91
171. Otani A, Dorrell MI, Kinder K, *et al.* (2004) Rescue of retinal degeneration by intravitreally injected adult bone marrow-derived lineage-negative hematopoietic stem cells. *J Clin Invest* 114: 765-74
172. Harris JR, Brown GA, Jorgensen M, *et al.* (2006) Bone marrow-derived cells home to and regenerate retinal pigment epithelium after injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 2108-13
173. Smith LE (2006) Bone marrow-derived stem cells preserve cone vision in retinitis pigmentosa. *J Clin Invest* 114: 755-7
174. Jonas JB, Witzens-Harig M, *et al.* (2008) Intravitreal autologous bone marrow derived mononuclear cell transplantation. A feasibility report. *Acta Ophthalmol* 86: 225-6
175. Jonas JB, Witzens-Harig M, Arseniev L, Ho AD (2009) Autologous intraocular bone-marrow derived mononuclear cell transplantation. *Acta Ophthalmol* [Epub ahead of print]
176. Ma K, Xu L, Zhang H, *et al.* (2009) Effect of brimonidine on retinal ganglion cell survival in an optic nerve crush model. *Am J Ophthalmol* 147: 326-31

Œdème maculaire cystoïde dans les uvéites

Marc D. de Smet* – Annabelle A. Okada**

Chapitre 8

RÉSUMÉ

L'œdème maculaire est une cause majeure de morbidité chez les patients atteints d'uvéites. Les médiateurs de l'inflammation agissent sur l'intégrité de barrière hémato-oculaire et sur la fonction de pompe de l'épithélium pigmentaire. La chronicité de l'œdème entraîne des altérations irréversibles et semble être la cause de plus de 30 % des cas de baisse permanente d'acuité visuelle chez les patients atteints d'uvéite.

Reconnaître la présence et la sévérité de l'œdème grâce à l'utilisation des diverses techniques les plus appropriées d'investigation (Spectral Domain-OCT et angiographie) a permis de déterminer les possibilités de réversibilité et de définir une stratégie thérapeutique au sein de laquelle les stéroïdes intra-oculaires jouent un rôle majeur alors que les indications des stimulateurs de la pompe de l'épithélium pigmentaire et de la chirurgie sont limitées à des affections plus sévères ou à la présence de syndrome de traction.

* * *

L'inflammation est incriminée dans toutes les formes d'œdème maculaire. Cependant, les mécanismes par lesquels l'inflammation contribue à l'œdème maculaire varient selon chacune des étiologies.

Des différences significatives sont immédiatement évidentes si l'on considère, par exemple, l'inflammation liée à la chirurgie par rapport à l'inflammation endogène. Les prostaglandines jouent un rôle significatif, particulièrement dans la chirurgie du segment antérieur et sont aussi de puissants inducteurs de diffusion vasculaire dans la région maculaire (Pournaras *et al.*, 2008) (1).

L'utilisation d'agents non stéroïdiens par voie topique ou par voie générale a un impact majeur sur l'incidence et la sévérité de l'inflammation post-chirurgicale mais ces agents ont un rôle bien moindre dans la survenue de l'œdème

maculaire liée à des uvéites endogènes (Foster *et al.*, 1989) (2).

Les œdèmes maculaires survenant comme résultat d'une uvéite endogène, leurs étiologies et leurs traitements restent l'élément essentiel.

Épidémiologie

Plusieurs études épidémiologiques et des études rétrospectives ont nettement identifié l'œdème maculaire comme l'une des complications les plus sévères à long terme des uvéites chroniques.

La prévalence de ces œdèmes maculaires parmi les patients atteints d'uvéite est d'environ 20 à 30 % (Rothova *et al.*, 1996 ; Rothova, 2007 ; Lardenoye *et al.*, 2006) (3-5). L'œdème maculaire reste une cause majeure de baisse permanente d'acuité visuelle et environ 35 % des patients

* Retina and Inflammatory Diseases Unit, Center for specialized Ophthalmology, clinique de Montchoisi, Lausanne, Switzerland
Department of Ophthalmology, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
Department of Ophthalmology, Ghent State University, Ghent, Belgium

** Kyorin University, Tokyo, Japan

porteurs d'uvéïte qui ont une acuité visuelle de moins de 1/10 (6/60) ont un œdème maculaire. Cet œdème est aussi assez fréquent chez les enfants, chez lesquels il est la troisième cause de perte de vision (de Boer *et al.*, 2003) (6).

Au cours d'une large étude multicentrique entreprise aux États-Unis, la prévalence de l'œdème maculaire augmente avec la chronicité de l'affection. La prévalence de l'OM est signalée comme étant de 17 % la première année et augmente jusqu'à 30 % vers la 5^e année (Smith *et al.*, 2009) (7).

L'œdème maculaire survient typiquement chez les patients porteurs d'uvéïte postérieure mais il peut aussi être observé chez des patients présentant une inflammation isolée du segment antérieur, en particulier les syndromes d'uvéïte liés au HLA-B27 (Lardenoye *et al.*, 2006) (5).

Parmi les entités pathologiques du pôle postérieur comprenant le maximum de prévalence d'œdème maculaire cystoïde, on cite la rétinocoroïdopathie de Birdshot, la sarcoïdose et la maladie de Behçet, qui ont une prévalence d'au moins 60 % ou plus chez les patients atteints de ces affections depuis plus d'une année (Lardenoye *et al.*, 2006 ; Monnet *et al.*, 2007 ; Johnson, 2009) (5, 8, 9). Une altération importante de la vision chez les patients porteurs de maladie d'étiologie infectieuse telles que la nécrose rétinienne aiguë ou la toxoplasmose peut aussi s'observer mais l'incidence est alors inférieure à 15 ou 20 % des cas.

Un œdème maculaire chronique a un impact important sur la qualité de vie des patients, affectant leur possibilité de lecture et leur vie en société (Kiss *et al.*, 2006 ; Hazel *et al.*, 2000) (10, 11). Il est important de souligner que, en comparaison des autres causes d'œdème maculaire, celle-ci tend à survenir chez une population plus jeune, souvent entre 30 et 50 ans d'âge.

Physiopathologie

Plusieurs facteurs contribuent au développement de l'œdème maculaire. Le déclenchement exact est variable selon les patients et semble reposer sur leurs antécédents, sur les affections associées et sur la nature de l'inflammation.

La prolongation de l'œdème est liée aussi à une constellation de facteurs dans lesquelles l'équilibre des forces de perméabilité passive des fluides à l'intérieur de la rétine (liée à l'altération

de la barrière hémato-oculaire) est plus grand que le transport actif de fluides hors du tissu maculaire.

Dans cet équilibre, la diffusion et la libération de médiateurs de l'inflammation, les altérations des parois vasculaires, le dysfonctionnement de la pompe de l'épithélium pigmentaire et des forces mécaniques, jouent tous un rôle particulier. Dans un œil normal, le volume et la composition du compartiment extra-cellulaire sont régulés par les jonctions endothéliales étanches des capillaires rétinien (barrière hémato-rétinienne interne), celles de l'épithélium pigmentaire (barrière hémato-rétinienne externe) et le fonctionnement de la pompe des cellules de l'EP.

Les fluides intrarétiniens s'accumulent lorsqu'il y a une altération de l'intégrité de l'une de ces barrières combinée à un dysfonctionnement de la pompe épithéliale. Les altérations précoces de type cystoïde, visibles sur l'OCT, tendent à survenir soit au niveau des couches externes (dysfonctionnement primitif de l'EP) soit dans les couches internes (dysfonctionnement vasculaire) (Markomichelakis *et al.*, 2005 ; Catier *et al.*, 2005) (12-13) (fig. 1).

Un décollement exsudatif séreux de la région maculaire survient fréquemment (Tran *et al.*, 2008) (14). De tels soulèvements ou décollements n'ont pas une valeur pronostique particulière pour la vision, à l'inverse de ce qui se passe au cours de l'œdème maculaire diabétique. Cela résulte probablement d'une altération plus précoce de la pompe épithéliale causée par les médiateurs de l'inflammation avant la survenue d'altérations structurelles de l'épithélium pigmentaire ou de la rétine.

Une hyperperméabilité des vaisseaux rétinien est influencée par un grand nombre de médiateurs. Une inhibition directe du NO, du tumor necrosis factor alpha et des facteurs de croissance vasculaires endothéliaux (VEGF) peuvent entraîner une résolution partielle de l'œdème maculaire (Acharya *et al.*, 2009 ; Markomichelakis *et al.*, 2005) (15, 16).

D'autres facteurs importants sont constitués par les prostaglandines, les leukotriennes, les cytokines IP-10 et IL-6 (van Kooij *et al.*, 2006 ; Probst *et al.*, 2004 ; Curnow *et al.*, 2005) (17-19). Des diffusions vasculaires peuvent aussi résulter d'altérations cellulaires endothéliales ; elles sont le résultat de la leukostase médiée par des molécules d'adhésion et par le NO (Leal *et al.*, 2007) (20).

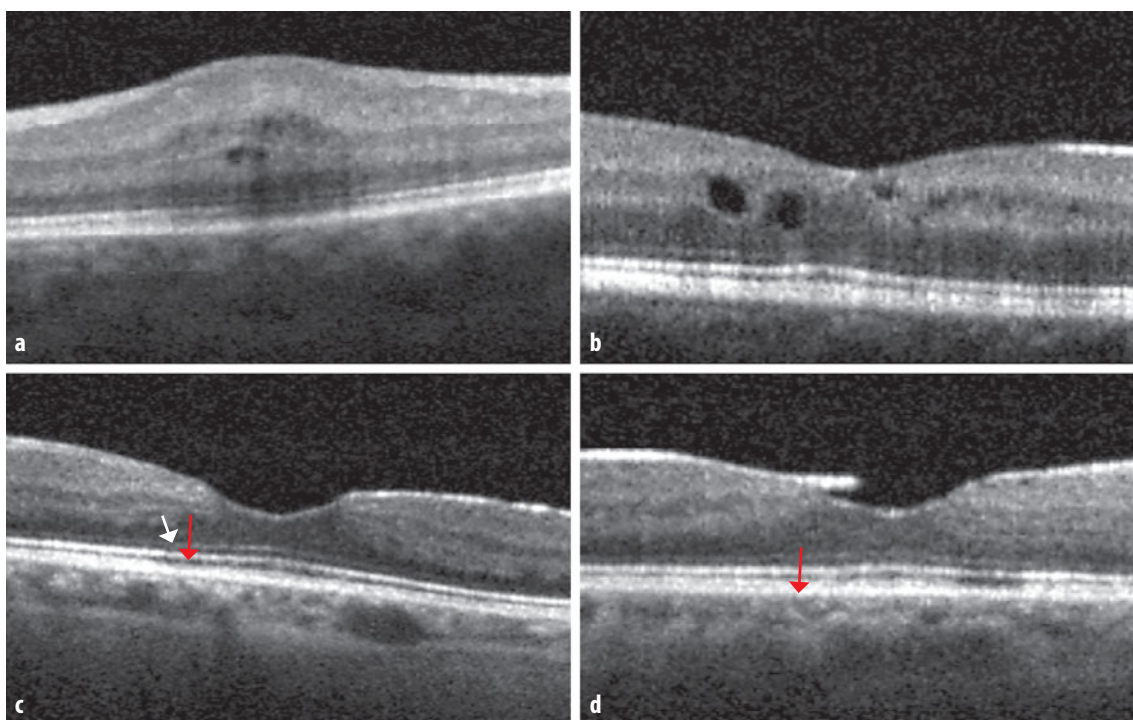


Fig. 1 – Œdème maculaire précoce développé dans diverses localisations. Habituellement, l'OM apparaît dans la couche plexiforme interne (**a**, **b**). Au cours de certaines pathologies qui affectent plus la choroïde et la choriocapillaire, les altérations sont plus accentuées au niveau des segments externes. Chez un patient atteint d'une rétino-choroïdopathie de Birdshot, les segments externes sont altérés (**c**) et de petits espaces cystiques ou cystoïdes apparaissent dans la couche plexiforme externe (flèche blanche). La vision était de 0,5. Dans l'œil controlatéral (**d**), la vision était normale à 10/10. La couche des segments externes est normale dans la région fovéale (flèche rouge).

La compétence vasculaire inhérente de la rétine influence le risque d'apparition de l'œdème maculaire au cours d'un épisode inflammatoire. Les diffusions sont amplifiées par des facteurs qui augmentent le flux rétinien sanguin tels que vasodilatation, augmentation de la pression intraluminaire et augmentation du flux sanguin.

De ce fait, les patients qui présentent des affections cardio-vasculaires associées, telles que hypertension, diabète ou hyperlipidémie, ont un risque accru de développer un œdème maculaire et, quand un risque apparaît, qu'il soit plus prolongé et persistant (van Kooij *et al.*, 2004) (21). Le tabac est aussi un facteur de risque indépendant dans les cas d'uvéite intermédiaire, comme il l'est d'ailleurs aussi dans d'autres affections associées (Lin *et al.*, 2010 ; Thorne *et al.*, 2008 ; Kramer *et al.*, 2008) (22-24).

Les diffusions à partir de la papille optique, qui sont souvent présentes au cours des uvéites peuvent aussi contribuer au développement d'un œdème maculaire persistant (Pruett *et al.*, 1974 ; van Kooij *et al.*, 2008) (25, 26).

Enfin, le stress tractionnel lié à des adhérences périfovéales entre le vitré et la rétine peut entraîner des déformations et des épaissements maculaires et la formation d'espaces cystoïdes (souvent plus superficiels en localisation).

La régression ou la disparition d'un ou de plusieurs de ces éléments, contribuant à l'œdème maculaire inflammatoire, peut permettre la régression complète de l'œdème. L'homéostasie peut être restaurée et maintenue, en particulier lorsque des dommages de structure ne sont pas encore survenus. Un diagnostic précoce et un traitement sont de ce fait tout à fait indispensables pour le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire.

Diagnostic

Les œdèmes maculaires des uvéites, lorsqu'ils sont relativement accentués, deviennent visibles au biomicroscope comme une constellation de petits espaces cystoïdes de tailles variées et

localisées dans la région fovéale. Assez souvent, ces espaces cystoïdes ne sont pas facilement visibles en raison de la présence d'opacité des milieux.

Des altérations de l'épithélium pigmentaire ou des zones d'hyperpigmentation apparaissent en même temps que l'œdème devient chronique et peuvent être alors une indication d'un œdème maculaire présent ou ancien. Leur présence, en tout cas, est une indication que la récupération visuelle sera difficile ou peu probable.

Dans la plupart des cas, l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT sont les méthodes d'examen essentielles. L'OCT est devenue particulièrement utile pour identifier des pathologies associées telles que décollement maculaire, traction vitréo-maculaire, qui, autrement, seraient difficiles à retrouver par les examens standards (Markomichelakis *et al.*, 2005) (27).

Angiographie à la fluorescéine

L'intégrité des réseaux vasculaires rétiens et l'étendue de l'inflammation dans le tissu rétinien ou le nerf optique peuvent être déterminées par l'angiographie à la fluorescéine. À la phase artérioveineuse, l'intégrité du réseau vasculaire périfovéal peut être examinée ainsi que la localisation et l'étendue des diffusions vasculaires.

Les diffusions peuvent être présentes sur la base d'une ischémie localisée ou sur la base de

l'inflammation (fig. 2, 3). Une inflammation entraîne généralement des diffusions vasculaires plus étendues bien qu'elles puissent être aussi en petites plaques. Ces diffusions ne sont pas limitées autour de la zone avasculaire centrale ou autour des zones de non-perfusion (Forooghian *et al.*, 2009) (28).

Les photographies prises pendant la phase veineuse fournissent des renseignements sur l'étendue et la sévérité des diffusions microvasculaires provenant de la rétine et/ou de l'épithélium pigmentaire (fig. 3 et 4), et donnent des indications sur les atteintes des gros vaisseaux. Les diffusions au niveau de la papille et son hyperfluorescence peuvent aussi être analysées sur les clichés tardifs et sont très fréquemment observées au cours de l'œdème maculaire chronique (Pruett *et al.*, 1974 ; van Kooij *et al.*, 2008 ; Gürlü *et al.*, 2007) (25, 26, 29). L'hyperfluorescence de la papille était présente dans 66 % des cas de patients avec une uvéite intermédiaire quiescente parmi lesquels 24 % des patients étaient porteurs d'un œdème maculaire (Gurlu *et al.*, 2007) (29).

Dans quelques cas d'œdème maculaire avec essentiellement une altération de l'épithélium pigmentaire, l'inflammation peut être localisée plus au niveau de la choroïde qu'au niveau de la circulation rétinienne. Dans de tels cas, l'extension de l'inflammation sera mieux analysée par les clichés d'angiographie en vert d'indocyanine (Tugal-Tutkun *et al.*, 2008) (30).



Fig. 2 – Uvéite intermédiaire d'évolution relativement lente et quiescente.

a. Phase artérioveineuse précoce. Il existe une dilatation de la zone fovéale avasculaire et une exclusion de microvaisseaux de la région maculaire.

b. Dans la phase veineuse, les espaces cystoïdes sont relativement limités aux zones d'altération et d'incompétence des vaisseaux indiquant ainsi que l'essentiel du processus est dû à une altération ischémique. L'hyperfluorescence de la tête du nerf optique est présente ainsi que quelques zones de diffusions microvasculaires disséminées mais non localisées dans la région fovéale.

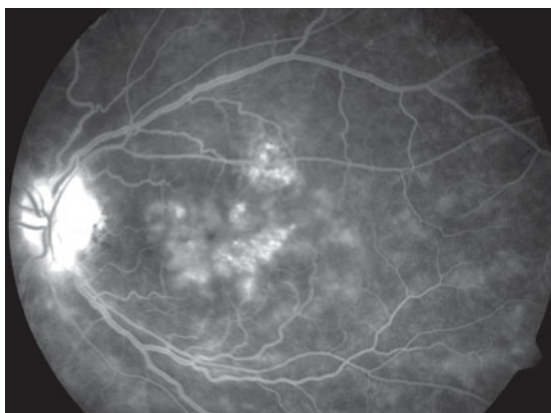


Fig. 3 – Angiographie à la fluorescéine ; phase tardive : rétino-choroïdopathie type Birdshot. Œdème maculaire diffus. La zone fovéale avasculaire est visible même à ce stade tardif ; il existe des diffusions microvasculaires étendues. Les gros vaisseaux sont relativement compétents, bien que la papille soit nettement hyperfluorescente.

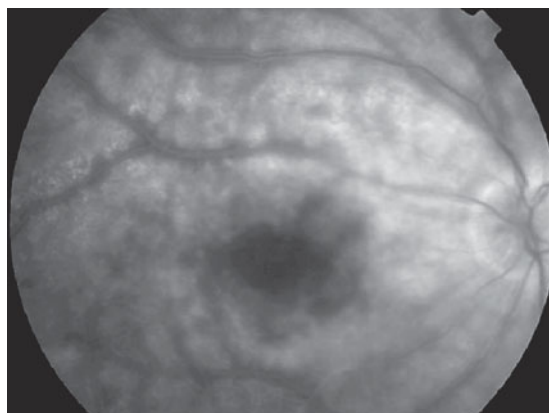


Fig. 4 – Angiographie à la fluorescéine ; phase tardive : rétino-choroïdopathie type Birdshot. Diffusions microvasculaires étendues. L'incompétence vasculaire est localisée au niveau du lit capillaire rétinien aussi bien qu'au niveau de l'épithélium pigmentaire.

Malgré les efforts faits récemment pour analyser le degré de sévérité de l'œdème en évaluant l'épaisseur de l'espace cystoïde sur les angiographies en paires stéréoscopiques, les informations fournies par l'angiographie sont restées essentiellement de type qualitatif (Nussenblatt *et al.*, 1987) (31). Il existe cependant une corrélation précise entre les diffusions de colorant et l'acuité visuelle mais celle-ci n'est pas suffisamment significative statistiquement pour être utilisée dans les décisions thérapeutiques (Tran *et al.*, 2008) (14).

Tomographie en cohérence optique

L'OCT fournit des images fiables reproductibles en sections antéro-postérieures de la rétine et est devenue ainsi très utile pour étudier la pathologie rétinienne. Les études utilisant le Time Domain OCT ont permis d'établir une corrélation négative entre l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire centrale (Markomichelakis *et al.*, 2005) (27).

L'épaisseur maculaire, cependant, est difficilement corrélée avec les possibilités de récupération visuelle (Tran *et al.*, 2008) (14). Les caractéristiques structurales de cet œdème, cependant, en particulier la présence de l'œdème cystoïde *versus* œdème diffus, ont une valeur pronostique significative car l'œdème cystoïde est associé avec une plus grande probabilité d'amélioration après traitement (Tran *et al.*, 2008) (14).

La présence de décollement maculaire ne modifie pas les possibilités de récupération visuelle mais le fait de tenir compte de sa présence dans les études cartographiques de l'épaisseur maculaire a

permis d'améliorer les corrélations entre l'épaisseur réelle de la rétine et la vision ultérieure dans le groupe des patients porteurs de l'œdème maculaire cystoïde.

Les systèmes d'OCT de type Spectral Domain (SD-OCT) ont permis de visualiser d'une manière beaucoup plus précise la zone de jonction ou l'interface entre segments internes et externes des photorécepteurs ainsi que l'épithélium pigmentaire (Kiernan *et al.*, 2009) (32). Cette étude a permis de réaliser l'importance de la rétine externe pour évaluer l'œdème maculaire inflammatoire et les probabilités de récupérations visuelles (fig. 5).

La présence d'une ligne correspondant à la jonction entre les segments internes et les segments externes des photorécepteurs, même si elle se présente comme une ligne discontinue, est associée avec une possibilité de récupération visuelle alors que son absence est une indication d'un pronostic beaucoup plus sévère (Monnet *et al.*, 2007 ; Roesel *et al.*, 2009) (8, 33).

Des études effectuées simultanément en micropérimétrie et en OCT ont montré que les zones d'interruption de la ligne de jonction de segments internes et de segments externes ont une réponse à des stimulus relativement faibles, sans tenir compte de l'épaisseur rétinienne (fig. 6).

Inversement, la micropérimétrie peut être intéressante pour évaluer les possibilités de récupération visuelle lorsque la ligne de jonction des segments internes et des segments externes n'est pas visible en raison de l'importance de l'œdème (Vujosevic *et al.*, 2006) (34).

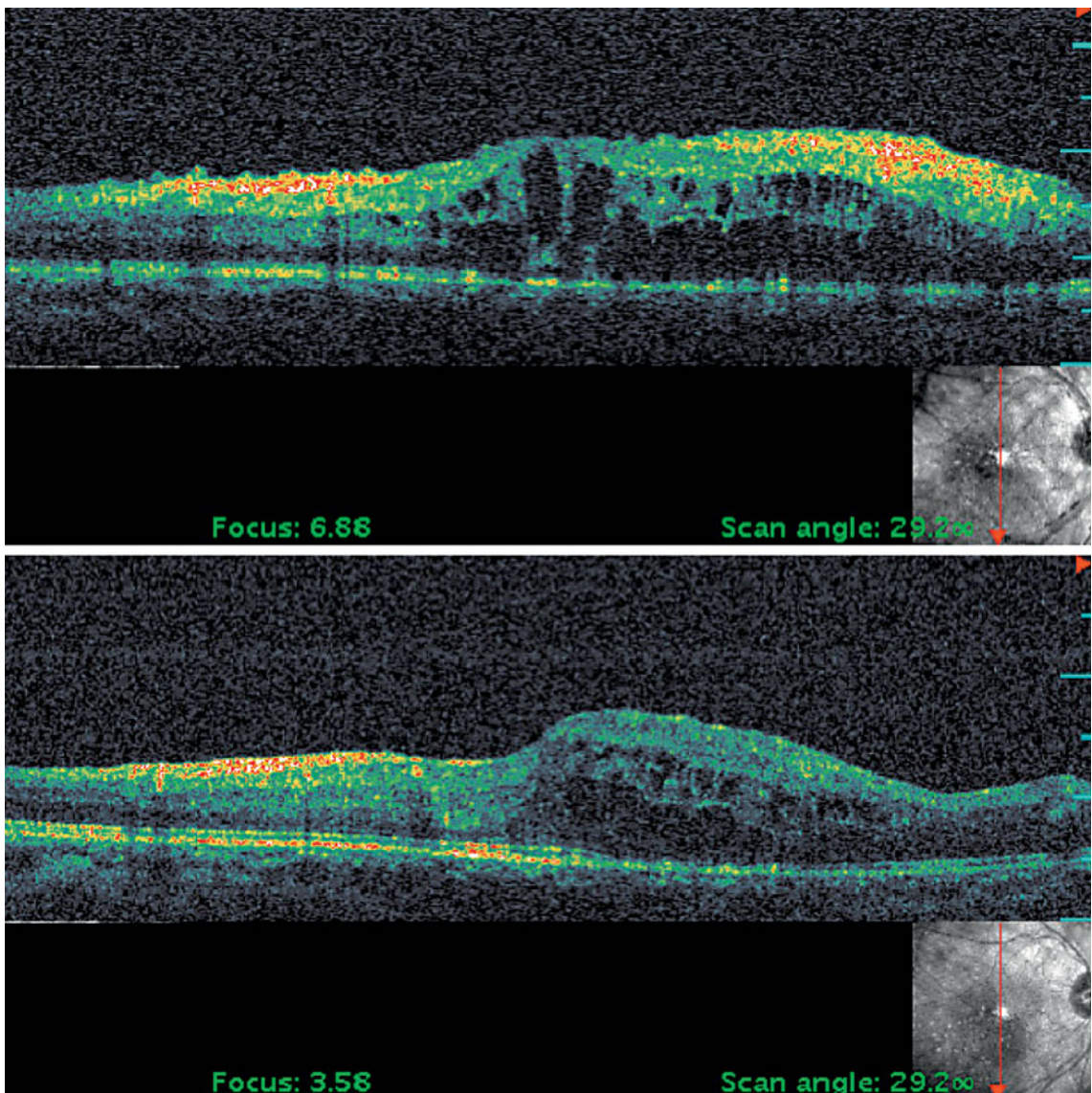


Fig. 5 – Spectral Domain OCT (SD-OCT), Œdème maculaire diffus.

Avant traitement et après traitement par injections intravitréennes de triamcinolone.

La vision avant injection était de 0,05, et s'est améliorée à 0,5 deux mois après les injections de stéroïdes. L'œdème cystoïde, principalement localisé dans la région fovéale, a régressé alors que, dans les zones d'œdème diffus, l'épaisseur rétinienne n'a diminué que partiellement. La jonction entre les segments internes et externes des photorécepteurs est clairement visible dans le cliché inférieur mais reste aussi visible dans la partie supérieure où elle apparaît comme une ligne discontinue.

Tableau clinique et traitement

Il n'existe pas actuellement de consensus sur quand et comment l'œdème maculaire inflammatoire devrait être traité mais de nombreux éléments sont généralement acceptés.

L'œdème maculaire associé à une inflammation active nécessite un traitement immédiat. Le traitement doit être institué dès que l'œdème

maculaire entraîne une baisse d'acuité visuelle. Ce traitement devrait être aussi envisagé dans les cas de forme infraclinique, particulièrement s'ils sont associés à l'existence d'une augmentation du flare avec baisse d'acuité visuelle.

La décision thérapeutique dépend aussi de la bilatéralité de l'affection, de sa réponse au traitement et des effets secondaires des médications envisagées, surtout si un traitement prolongé doit être envisagé.

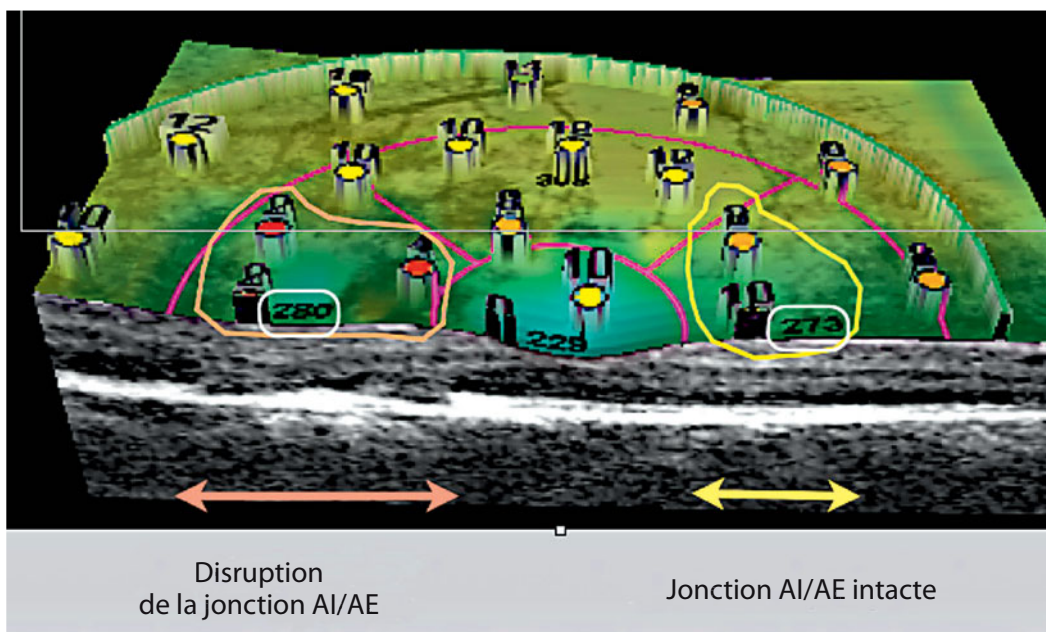


Fig. 6 – OCT et micropérimétrie simultanée.

Dans la zone d'interruption de la ligne de jonction entre les segments internes et les segments externes (AI/AE) la réponse est absente. Ceci reste vrai quelle que soit la variation de l'épaisseur rétinienne dans les diverses localisations de la lésion.

Médications anti-inflammatoires

Le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire devrait débuter par un essai de traitement de la cause de l'affection elle-même. Le contrôle de l'inflammation va souvent permettre la résolution de l'œdème, démontrant que la cause est essentiellement inflammatoire et non pas due à une ischémie ou associée à une atrophie maculaire (Forooghian *et al.*, 2009) (28).

Ici les approches thérapeutiques dépendent donc essentiellement de la réponse initiale aux agents immunosuppresseurs et de l'étiologie (Jabs *et al.*, 2001 ; Mochizuki *et al.*, 1994) (35, 36).

Des corticoïdes par voie orale sont en général un bon choix de traitement de première intention en raison du large spectre d'action. Ils permettent une réponse plus rapide et prolongée que les injections sous-ténoniennes pour obtenir la résolution de l'œdème maculaire (Rhen *et al.*, 2005 ; Venkatech *et al.*, 2007) (37, 38).

Cependant, en raison des nombreux effets secondaires généraux associés à l'utilisation des stéroïdes, ceux-ci devraient être diminués rapidement à une dose équivalente ou inférieure à 5 mg/jour. Les patients ne devraient pas maintenir des doses élevées de stéroïdes pendant plus de trois mois.

La plupart des *immuno-modulateurs systémiques* nécessitent un certain temps pour obtenir leur effet biologique, c'est-à-dire environ huit semaines pour le méthotrexate et pour l'acide mycophénolique (Vujosevic *et al.*, 2006) (34).

L'utilisation de ces agents thérapeutiques permet ensuite un contrôle de l'inflammation éventuellement associée à des administrations locales de stéroïdes.

Les agents biologiques anti-inflammatoires ont reçu une attention considérable au cours des dernières années en raison de leur puissance et de leur sélectivité. Certains agents tel que anti-tumor necrosis factor-alpha peuvent entraîner une diminution majeure des diffusions vasculaires en quelques jours. Ils peuvent aussi entraîner rapidement une nette diminution de l'œdème maculaire (Markomichelakis *et al.*, 2004 ; Hale *et al.*, 2006) (39, 40).

Les anticorps anti-tumor necrosis factor sont relativement onéreux et surtout peuvent entraîner des effets secondaires sévères et même menaçant la vie. De ce fait, leur utilisation restera limitée aux cas qui ont échoué dans toutes les autres thérapies ou lorsqu'une surveillance extrêmement précise en médecine interne est possible et effectuée.

L'interféron $\alpha 2^a$ a été proposé initialement comme un traitement de la maladie de Behçet. Compte tenu du taux élevé de rémission (Kötter *et al.*, 2004 ; Kötter *et al.*, 1998 ; Tugal-Tutkun *et al.*, 2006) (41-43), et compte tenu du fait d'une régulation satisfaisante des monocytes, cette médication a permis la résolution de l'œdème maculaire chez les patients porteurs d'uvéïte chronique qui ne répondaient pas à des traitements plus conventionnels (Deuter *et al.*, 2006 ; Bodaghi *et al.*, 2007 ; Plskova *et al.*, 2007) (44-46).

Les effets secondaires sont assez fréquents et les patients doivent être avertis de leur survenue lorsqu'ils reçoivent ce type de médication (Bodaghi *et al.*, 2007 ; Plskova *et al.*, 2007) (45, 46). Combiner ce traitement avec les stéroïdes peut permettre une approche thérapeutique plus progressive avec des doses en général moins élevées et donc une meilleure tolérance (Bodaghi *et al.*, 2007) (45). La réponse à l'interféron peut être retardée jusqu'à deux mois.

Administration locale de stéroïdes

L'administration locale de corticostéroïdes est l'une des approches préférées pour traiter des affections unilatérales ou pour raccourcir le temps entre le début d'un nouvel immuno-modulateur et l'apparition de ses effets biologiques.

Dans les cas des uvéïtes postérieures, l'administration topique est rarement suffisante. Ces médications devraient être administrées par voie péri-oculaire (plancher orbitaire ou voie sous-ténonienne) ou par injection intra-oculaire directe (Cunningham *et al.*, 2008 ; Sallam *et al.*, 2008 ; Okada *et al.*, 2003) (47-49).

Pour obtenir une réponse rapide, une injection intra-oculaire reste la meilleure méthode. Des corticostéroïdes peuvent être aussi utilisés comme un test thérapeutique pour savoir si l'œdème maculaire est bon répondeur au traitement et pour juger de la réponse d'ensemble aux médications anti-inflammatoires.

Cependant, la réponse, même lorsqu'elle est obtenue, ne va pas persister. Cette réponse va diminuer en deux à trois mois sur des yeux qui n'ont pas de vitrectomie et en un mois dans la plupart des cas d'yeux déjà vitrectomisés (Schindler *et al.*, 1982 ; Beer *et al.*, 2003) (50, 51).

Il existe aussi des effets secondaires significatifs qui ont été rapportés, en particulier une apparition de cataracte, de glaucome et d'endophtalmie, qui limitent la répétition de ces injections

(Kok *et al.*, 2005 ; Yamamoto *et al.*, 2008 ; Maca *et al.*, 2009) (52-54).

L'utilisation de stéroïdes est la cause la plus fréquente d'hypertension oculaire chez les patients porteurs d'uvéïte (66 %). Chez ces patients, cependant, l'élévation de pression est habituellement une réponse au traitement topique et relativement peu de patients nécessiteront une intervention de chirurgie filtrante, par rapport au nombre de patients présentant des glaucomes pour d'autres raisons (Sallam *et al.*, 2009) (55).

Le risque d'élévation de la tension intra-oculaire augmente avec l'utilisation répétée de stéroïdes, en particulier, chez les sujets les plus jeunes et chez ceux qui présentaient une élévation de pression dès la première administration intravitréenne (Inatani *et al.*, 2008) (56).

Le taux de survenue d'endophtalmie est habituellement signalé comme étant de 0,2 à 0,8 % pour les injections intravitréennes (Scott *et al.*, 2007) (57). Cette incidence peut être encore diminuée par une préparation et un nettoyage très précis des annexes oculaires, en évitant des injections chez les patients porteurs de blépharite ou d'inflammation conjonctivale et par une technique parfaitement aseptique (Bhavsar *et al.*, 2009 ; Bhavsar *et al.*, 2007) (58, 59).

L'utilisation des instruments à usage unique va aider en outre à diminuer le risque d'infection ainsi que l'utilisation de seringues à usage unique. L'existence de pseudo-endophtalmie a été observée avec l'utilisation de Kenalog® mais elle reste rare ou absente dans le cas de préparation sans préservatif.

Cette pseudo-endophtalmie est caractérisée par un œil calme, avec un hypopyon blanchâtre mais caractéristiquement sans fibrine dans la chambre antérieure (Chen *et al.*, 2004) (60). Les douleurs sont variables mais la vision n'est pas habituellement diminuée de manière significative.

Des injections sous-ténoniennes pourraient être dans cette perspective une meilleure approche puisqu'elles évitent l'administration intra-oculaire (Byun *et al.*, 2009) (61). Pour obtenir un effet intra-oculaire optimal, cependant, cette administration sous-ténonienne doit être placée au contact du globe oculaire. Lorsque l'administration a été bien placée, son effet va se manifester progressivement.

Selon une série de cas non contrôlés non randomisés, les effets sur la vision et sur l'épaisseur maculaire seraient similaires à l'administration intra-oculaire au 3^e mois.

Toutefois, cette mise en place précise reste difficile puisqu'environ 30 % des cas seulement sont bien localisés au contact de la sclère et tout proches de la macula ; de plus, l'absorption par la paroi sclérale peut rester variable (Thomas *et al.*, 2006) (62). Pour faciliter l'exécution de ce traitement, on peut utiliser la technique de Nozik (Nozik *et al.*, 1972) (63), ou l'utilisation d'une canule épisclérale insérée à travers la capsule de Tenon vers la région maculaire (Okada *et al.*, 2003) (49).

Les inconvénients de ces approches, aussi bien intra-oculaire que sous-ténonienne, sont leur durée d'action limitée, le risque inhérent d'infection et, dans certains cas, l'absence de précision dans la mise en place. Ceci peut être évité par l'utilisation d'implants à libération prolongée à l'intérieur de l'œil. Deux solutions ont été proposées ; l'implant de fluocinolone (Rétisert[®]) ou l'implant à dégradation progressive ou spontanée (Ozurdex[®]).

Traitement par les stéroïdes à libération prolongée

L'étude intitulée HURON a évalué l'Ozurdex[®] dans une étude clinique sur 26 semaines, contrôlée avec un groupe sham dans un groupe d'uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses. La dexaméthasone a un pouvoir 25 fois plus grand que le cortisol et semble avoir un meilleur profil de sécurité pour les tissus oculaires. Alors que l'étude de viabilité cellulaire a montré la triamcinolone comme étant toxique dans les préparations *in vitro* d'épithélium pigmentaire et de cellules rétinienne, cela ne semble pas être le cas avec la dexaméthasone (Narayanan *et al.*, 2006 ; Chung *et al.*, 2007 ; Spitzer *et al.*, 2008) (64-66). Dans l'étude dite HURON, 229 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir soit un implant de dexaméthasone 700 µg, soit un implant de 350 µg, soit une injection sham selon une randomisation 1:1:1. Et 93 %, ou plus, des patients ont achevé l'ensemble de l'étude. Les caractéristiques de base étaient similaires dans tous les groupes avec environ 80 % des patients porteurs d'une uvéite intermédiaire. Dans tous les groupes, le trouble vitréen moyen (*haze score*) était de 2.

Le but de l'étude était d'obtenir la disparition de ce trouble vitréen à huit semaines et a été atteint chez 45 % des patients dans le groupe de 700 µg. Il atteint un taux statistiquement significatif comparé à l'injection sham dès la 8^e semaine et s'est maintenu jusqu'à la 12^e semaine. Les améliorations visuelles ont été statistiquement

significatives pour le groupe de 700 µg à tous les stades à partir de la 3^e semaine.

Une augmentation de pression intra-oculaire a été notée plus fréquemment dans le groupe de 700 µg. Mais ces élévations de pression ont bien répondu au traitement médical et ne se sont pas montrées persistantes. Aucun des patients n'a eu une élévation de pression au-dessus de 25 mmHg à la 26^e semaine. À la 26^e semaine, 17 % des patients à 700 µg, 8 % des patients à 300 µg et 9 % du groupe sham étaient encore sous traitement anti-glaucome.

Le profil de sécurité et la facilité des injections en ont fait une alternative intéressante à la triamcinolone puisque cette thérapie semble, au moins à cours terme, éviter la plupart des complications liées à l'utilisation des stéroïdes intra-oculaires.

L'implant de *fluocinolone* (Rétisert[®]) utilise une petite pastille de 0,59 mg qui se libère lentement sur une période de 36 mois (Driot *et al.*, 2004 ; Jaffe *et al.*, 2006) (67, 68). Le rapport intérimaire d'une étude randomisée comparant un implant de 0,59 mg avec un implant de 2,1 mg sur une série de 278 patients a mis en évidence que 87 % des patients avaient une acuité visuelle améliorée ou stabilisée à 34 semaines (Pearson *et al.*, 2006) (69). L'amélioration visuelle est essentiellement due à la réduction de l'œdème maculaire cystoïde.

Les patients ont nécessité un taux nettement inférieur d'utilisation de médication par voie générale. Mais environ la moitié des patients ont nécessité des traitements pour diminuer la pression intra-oculaire. Cependant, à la 34^e semaine, 5,8 % des patients avait quand même nécessité une intervention anti-glaucomeuse. Une progression de cataracte a été notée chez 20 % des patients et 10 % des patients ont nécessité une intervention chirurgicale.

Dans une étude multicentrique de l'œdème maculaire diabétique, à la 3^e année, 28 % des yeux ont nécessité une intervention filtrante glaucomeuse et 95 % des cas inclus dans l'étude avec un cristallin ont nécessité une chirurgie de cataracte (Hsu, 2007 ; Galor *et al.*, 2007) (70, 71). Des complications supplémentaires peuvent être observées telles qu'une hypotonie transitoire, le développement de voiles vitréens et le développement de cytomégalovirus chez des patients non atteints de sida (Ufret-Vincenty *et al.*, 2007 ; Taban *et al.*, 2008) (72, 73).

En cas de réimplantation après expulsion de l'implant initial, il est nécessaire d'envisager un

contrôle continu du risque d'inflammation et de connaître le risque accru de glaucome (Whitcup *et al.*, 1996) (74).

Stimulation de la pompe de l'EP

Un certain nombre de patients ont une réponse insuffisante aux médications anti-inflammatoires. L'inflammation peut entraîner une diminution de la pompe de l'épithélium pigmentaire, ce qui peut être soit transitoire soit permanent.

En outre, des agressions répétées liées à des épisodes inflammatoires peuvent entraîner une incompétence vasculaire chronique et rendre la pompe épithéliale incapable de fonctionner. Dans ce cas, la stimulation de la pompe de l'épithélium pigmentaire pourrait amener une amélioration partielle ou complète de l'œdème maculaire.

Le Diamox® peut permettre une résolution de l'œdème maculaire chez environ un tiers des patients mais l'effet n'est pas maintenu et souvent insuffisant pour prévenir des récurrences même avec une inflammation modérée (Whitcup *et al.*, 1996 ; Shilling *et al.*, 2005 ; Guez-Crosier *et al.*, 1992) (74-76).

Il faut noter aussi l'existence d'éventuels effets secondaires particulièrement chez les sujets âgés, comportant des crampes musculaires, des démangeaisons et des désordres électrolytiques. De ce fait, l'utilisation chronique de Diamox® doit être évitée si possible.

Une autre approche thérapeutique comporte la stimulation des récepteurs d'hormones de croissance présentes dans les cellules de l'épithélium pigmentaire et pouvant améliorer le fonctionnement de la pompe épithéliale.

Quelques études ont montré que l'utilisation d'octréotide ou de somatostatine analogue peut entraîner une réduction de l'œdème maculaire. Ceci est souvent lié à une diminution de la nécessité de médication anti-inflammatoire associée (Missotten *et al.*, 2007 ; Papadaki *et al.*, 2005 ; Kuijpers *et al.*, 1998) (77-79).

Le mécanisme d'action est probablement une amélioration du transport des fluides depuis la zone apicale vers la zone basale de l'épithélium pigmentaire. La réponse initiale est observée au bout d'environ trois mois de traitement continu (Missotten *et al.*, 2007) (77).

La médication peut être arrêtée chez certains patients après plusieurs mois d'utilisation (12 à 24 mois) mais des récurrences sont fréquentes. Une réponse positive est cependant

observée habituellement après réintroduction des implants analogues de l'hormone de croissance (Missotten *et al.*, 2007 ; Papadaki *et al.*, 2005) (77, 78).

Traitements chirurgicaux

L'examen précis des images d'OCT de patients porteurs d'un œdème maculaire uvéitique ont montré qu'une membrane épirétinienne est souvent présente (près de 40 % des cas) (Hazel *et al.*, 2000) (11), et qu'une traction maculaire est présente dans 10 % des cas.

Un certain nombre de séries de patients a été étudié montrant que l'élimination de la traction maculaire entraîne une amélioration de l'acuité visuelle.

Lorsque la chirurgie a été effectuée assez tardivement au cours de l'évolution de l'affection, cette amélioration est souvent seulement transitoire ou limitée. Si cette chirurgie est effectuée plus précocement, la réponse au traitement médical reste présente mais va nécessiter une augmentation des doses de médication et pourra alors apporter une amélioration prolongée de l'acuité visuelle.

La chirurgie ne devrait pas être considérée comme un traitement car elle ne modifie pas l'affection sous-jacente mais peut diminuer les séquelles des épisodes inflammatoires répétés.

L'approche chirurgicale comporte un contrôle très précis de l'inflammation préopératoire. Si la manipulation de l'iris et de l'uvée est envisagée, un usage judicieux de médications anti-inflammatoires non stéroïdiennes peut réduire l'intensité et la sévérité de l'inflammation postopératoire.

La chirurgie devrait être pratiquée pour essayer de diminuer au maximum le traumatisme. L'utilisation de chirurgie avec des aiguilles de faible calibre peut permettre une récupération plus rapide avec moins d'inflammation et moins d'hypotonie.

Dans les cas d'œdème maculaire, l'objectif essentiel est de limiter la traction. Le pelage de la hyaloïde postérieure est pratiqué souvent pour éviter le développement d'une traction maculaire et peut être envisagé malgré les risques de trou maculaire dans les yeux présentant un œdème maculaire déjà sévère. Le pelage de la rétine autour de la fovea, bien que laissant la fovea intacte, peut prévenir le développement de trous maculaires tout en supprimant la traction.

Références

1. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, *et al.* (2008) Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research* 27: 284-330
2. Foster CS, Fong LP, Singh G (1989) Cataract surgery and intraocular lens implantation in patients with uveitis. *Ophthalmol* 96: 281-8
3. Rothova A, Suttorp- van Schulten MSA, Terffers WF, Kijlstra A (1996) Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 80: 332-6
4. Rothova A (2007) Inflammatory cystoid macular edema. *Current Opinion in Ophthalmology* 18: 487-92
5. Lardenoye CWTA, van Kooij B, Rothova A (2006) Impact of Macular Edema on Visual Acuity in Uveitis. *Ophthalmol* 113: 1446-9
6. de Boer J, Wulffraat N, Rothova A (2003) Visual loss in uveitis of childhood. *Br J Ophthalmol* 87: 879-84
7. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, *et al.* (2009) Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmol* 116: 1544-51
8. Monnet D, Levinson RD, Holland GN, *et al.* (2007) Longitudinal Cohort Study of Patients with Birdshot Chorioretinopathy. III. Macular Imaging at Baseline. *Am J Ophthalmol* 144: 818-28
9. Johnson MW (2009) Etiology and Treatment of Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 147: 11-21
10. Kiss CG, Barisani-Asenbauer T, Maca S, *et al.* (2006) Reading Performance of Patients with Uveitis-Associated Cystoid Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 142: 620-4.e1
11. Hazel A, Petre K, Armstrong RA (2000) Visual function and subjective quality of life compared in subjects with acquired macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 1309-15
12. Markomichelakis NN, Halkiadais I, Pantelia E, *et al.* (2005) Patterns of macular edema in patients with uveitis. Qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmol* 111: 946-53
13. Catier A, Tadayoni R, Paques M, *et al.* (2005) Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 140: 200-6
14. Tran THC, de Smet MD, Bodaghi B, *et al.* (2008) Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 92: 922-7
15. Acharya NR, Hong KC, Lee SM (2009) Ranibizumab for Refractory Uveitis-related Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 148: 303-9
16. Markomichelakis NN, Theodosiadis PG, Sfikakis PP (2005) Regression of neovascular age-related macular degeneration following infliximab therapy. *Am J Ophthalmol* 139: 537-40
17. van Kooij B, Rothova A, Rijkers GT, de Groot-Mijnes JDF (2006) Distinct Cytokine and Chemokine Profiles in the Aqueous of Patients With Uveitis and Cystoid Macular Edema. *Am J Ophthalmol* 142: 192-4
18. Probst K, Fijnheer R, Rothova A (2004) Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 137: 850-7
19. Curnow SJ, Falciani F, Durrani OM, *et al.* (2005) Multiplex Bead Immunoassay Analysis of Aqueous Humor Reveals Distinct Cytokine Profiles In Uveitis. *Investigative Ophthalmology Visual Science* 46: 4251-9
20. Leal E, Manivannan A, Hosoya K, *et al.* (2007) Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-reinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 5257-65
21. van Kooij B, Fijnheer R, Roest M, Rothova A (2004) Trace microalbuminuria in inflammatory cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 138: 1010-5
22. Lin P, Loh AR, Margolis TP, *et al.* (2010) Cigarette smoking as a risk factor for uveitis. *Ophthalmol* 117: 585-90
23. Thorne JE, Daniel E, Jabs DA, *et al.* (2008) Smoking as a risk factor for cystoid macular edema complicating intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 145: 841-6
24. Kaercher Kramer C, de Azevedo MJ, da Costa Rodrigues T, *et al.* (2008) Smoking habit is associated with diabetic macular edema in type I diabetes mellitus patients. *Journal of Diabetes and its Complications* 22: 430
25. Pruett R, Brockhurst RJ, Letts N (1974) Fluorescein angiography of peripheral uveitis. *Am J Ophthalmol* 77: 448-53
26. van Kooij B, Probst K, Fijnheer R, *et al.* (2008) Risk factors for cystoid macular oedema in patients with uveitis. *Eye* 22: 256-60
27. Markomichelakis NN, Halkiadais I, Pantelia E, *et al.* (2005) Patterns of Macular Edema in Patients with Uveitis. Qualitative and Quantitative Assessment Using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmol* 111: 946-53
28. Forooghian F, Yeh S, Faia LJ, Nussenblatt RB (2009) Uveitis foveal atrophy. *Arch Ophthalmol* 127: 179-86
29. Gürlü VP, Alimgil ML, Esgin H (2007) Fluorescein angiographic findings in cases with intermediate uveitis in the inactive phase. *Can J Ophthalmol* 42: 107-9
30. Tugal-Tutkun I, Herbolt CP, Kharairallah M (2008) (ASUWOG) TASfUWG. 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; Eprint*
31. Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, *et al.* (1987) Macular thickening and visual acuity. Measurement in patients with cystoid macular edema. *Ophthalmol* 94: 1134-9
32. Kiernan DE, Hariprasad SM, Chin EK, *et al.* (2009) Prospective Comparison of Cirrus and Stratus Optical Coherence Tomography for Quantifying Retinal Thickness. *Am J Ophthalmol* 147: 267-75
33. Roesel M, Henschel A, Heinz C, *et al.* (2009) Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in uveitis macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; on line*
34. Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, *et al.* (2006) Diabetic Macular Edema: Correlation between Microperimetry and Optical Coherence Tomography Findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 3044-51
35. Jabs DA, Rosenbaum JT (2001) Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 131: 679
36. Mochizuki M, de Smet MD (1994) Use of immunosuppressive agents in ocular diseases. *Prog Ret Eye Res* 13: 479-506
37. Rhen T, Cidlowski JA (2005) Antiinflammatory Action of Glucocorticoids -- New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med* 353: 1711-23
38. Venkatesh P, Abbas Z, Garg S, Vohra R (2007) Prospective optical coherence tomographic evaluation of the efficacy of oral and posterior subtenon corticosteroids in patients with intermediate uveitis. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 245: 59-67
39. Markomichelakis NN, Theodosiadis PG, Pantalia E, *et al.* (2004) Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol* 138: 648-50
40. Hale S, Lightman S (2006) Anti-TNF therapies in the management of acute and chronic uveitis. *Cytokine* 33: 231-7

41. Kötter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stübiger N (2004) The use of interferon α in Behcet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 33: 320-5
42. Kötter I, Eckstein AK, Stübiger N, Zierhut M (1998) Treatment of ocular symptoms of Behçet's disease with interferon α_2 : a pilot study. *Br J Ophthalmol* 82: 488-94
43. Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Urgancioglu M (2006) Results of interferon- α therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244: 1692-5
44. Deuter CME, Koetter I, Ouenaydin I, *et al.* (2006) Interferon α -2A: a new treatment option for long lasting refractory cystoid macular edema in uveitis? *Retina* 26: 786-91
45. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, *et al.* (2007) Efficacy of interferon α in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol* 91: 335-9
46. Plskova J, Greiner K, Forrester JV (2007) Interferon-[α] as an Effective Treatment for Noninfectious Posterior Uveitis and Panuveitis. *Am J Ophthalmol* 144: 55-61
47. Cunningham MA, Edelman JL, Kaushal S (2008) Intravitreal Steroids for Macular Edema: The Past, the Present, and the Future. *Surv Ophthalmol* 53: 139-49
48. Sallam A, Comer RM, Chang JH, *et al.* (2008) Short-term Safety and Efficacy of Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Uveitic Macular Edema in Children. *Arch Ophthalmol* 126: 200-5
49. Okada K, Wakabayashi T, Morimura Y, *et al.* (2003) Trans-tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for the treatment of uveitis. *Brit J Ophthalmol* 87: 1-4
50. Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machemer R (1982) The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 93: 415-7
51. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, *et al.* (2003) Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmol* 110: 681-6
52. Kok H, Lau C, Maycock N, *et al.* (2005) Outcome of Intravitreal Triamcinolone in Uveitis. *Ophthalmol* 112: 1916
53. Yamamoto Y, Komatsu T, Koura Y, *et al.* (2008) Intraocular pressure elevation after intravitreal or posterior sub-tenon triamcinolone acetonide injection. *Can J Ophthalmol* 43: 42-7
54. Maca SM, Abela-Formanek C, Kiss CG, *et al.* (2009) Intravitreal triamcinolone for persistent cystoid macular oedema in eyes with quiescent uveitis. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 37: 389-96
55. Sallam A, Sheth HG, Habot-Wilner Z, Lightman S (2009) Outcome of Raised Intraocular Pressure in Uveitic Eyes with and without a Corticosteroid-Induced Hypertensive Response. *Am J Ophthalmol* 148: 207-13
56. Inatani M, Iwao K, Kawaji T, *et al.* (2008) Intraocular Pressure Elevation after Injection of Triamcinolone Acetonide: A Multicenter Retrospective Case-Control Study. *Am J Ophthalmol* 145: 676-81
57. Scott IU, Flynn HW, Jr (2007) Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 27: 10-2
58. Bhavsar AR, Googe JM, Jr, Stockdale CR, *et al.* (2009) Risk of Endophthalmitis After Intravitreal Drug Injection When Topical Antibiotics Are Not Required: The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Laser-Ranibizumab-Triamcinolone Clinical Trials. *Arch Ophthalmol* 127: 1581-3
59. Bhavsar AR, Ip MS, Glassman AR (2007) The Risk of Endophthalmitis Following Intravitreal Triamcinolone Injection in the DRCRnet and SCORE Clinical Trials. *Am J Ophthalmol* 144: 454-6
60. Chen SDM, Lochhead J, McDonald B, Patel CK (2004) Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone injection for the treatment of pseudophakic cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol* 88: 843-4
61. Byun YS, Park Y-H (2009) Complications and Safety Profile of Posterior Subtenon Injection of Triamcinolone Acetonide. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 25: 159-62
62. Thomas ER, Wang J, Ege E, *et al.* (2006) Intravitreal Triamcinolone Acetonide Concentration After Subtenon Injection. *Am J Ophthalmol* 142: 860-1
63. Nozik RA (1972) Periocular injection of steroids. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 76: 695-705
64. Narayanan R, Mungcal JK, Kenney MC, *et al.* (2006) Toxicity of Triamcinolone Acetonide on Retinal Neurosensory and Pigment Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 722-8
65. Chung H, Hwang JJ, Koh JY, *et al.* (2007) Triamcinolone Acetonide-Mediated Oxidative Injury in Retinal Cell Culture: Comparison with Dexamethasone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 5742-9
66. Spitzer MS, Yoeruek E, Kaczmarek RT, *et al.* (2008) Sodium hyaluronate gels as a drug-release system for corticosteroids: release kinetics and antiproliferative potential for glaucoma surgery. *Acta Ophthalmol* 86: 842-8
67. Driot JY, Novack GD, Rittenhouse KD, *et al.* (2004) Ocular pharmacokinetics of fluocinolone acetonide after Retisert Intravitreal implantation in rabbits over a 1-year period. *J Ocul Pharm Ther* 20: 269-75
68. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, *et al.* (2006) Fluocinolone Acetonide Implant (Retisert) for Noninfectious Posterior Uveitis: Thirty-Four-Week Results of a Multicenter Randomized Clinical Study. *Ophthalmol* 113: 1020-7
69. Pearson P, Leavy B, Comstock T (2006) Fluocinolone Acetonide Implant Study Group. Fluocinolone acetonide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 3-year results of a multicenter clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: E-Abstract 5442
70. Hsu J (2007) Drug delivery methods for posterior segment disease. *Current Opinion in Ophthalmology* 18: 235-9
71. Galor A, Margolis R, Kaiser PK (2007) Lowder CY. Vitreous Band Formation and the Sustained-Release, Intravitreal Fluocinolone (Retisert) Implant. *Arch Ophthalmol* 125: 836-8
72. Ufret-Vincenty RL, Singh RP, Lowder CY, Kaiser PK (2007) Cytomegalovirus Retinitis After Fluocinolone Acetonide (Retisert(TM)) Implant. *Am J Ophthalmol* 143: 334-5
73. Taban MM, Lowder CYMDP, Kaiser PKM (2008) Outcome of fluocinolone acetonide implant Retisert(TM) reimplantation for chronic noninfectious posterior uveitis. *Retina* 28: 1280-8
74. Whitcup SM, Csaky KG, Podgor MJ, *et al.* (1996) A randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmol* 103: 1054-62
75. Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T, *et al.* (2005) Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina* 25: 182-8
76. Guex-Crosier Y, Othenin-Girard P, Herbort CP (1992) Traitement différencié de l'œdème maculaire cystoïde inflammatoire postopératoire et secondaire aux uvéites. *Klinische Monatsblätter Augeneheilkunde* 200: 367-73
77. Missotten T, van Laar JAM, van der Loos TL, *et al.* (2007) Octreotide Long-Acting Repeatable for the Treatment of Chronic Macular Edema in Uveitis. *Am J Ophthalmol* 144: 838-43
78. Papadaki T, Zacharopoulos I, Iaccheri B, *et al.* (2005) Somatostatin for Uveitic Cystoid Macular Edema (CME). *Ocular Immunology & Inflammation* 13: 469-70
79. Kuijpers RWAM, Baarsma S, van Hagen PM (1998) Treatment of cystoid macular edema with octreotide. *N Engl J Med* 338: 624-6

Œdème maculaire cystoïde postchirurgical

Anat Loewenstein* – Dinah Zur* – Gabriel Coscas**

Chapitre 9

RÉSUMÉ

L'œdème maculaire cystoïde (OMC) est une cause primaire de baisse d'acuité visuelle après chirurgie de la cataracte ou après chirurgie vitréo-rétinienne. L'incidence de l'œdème maculaire cystoïde clinique au décours de la chirurgie de la cataracte moderne est de 0,1-2,35 %. Des conditions préexistantes telles qu'un diabète sucré et une uvéite, aussi bien que des complications interopératoires peuvent entraîner un risque d'œdème maculaire cystoïde postopératoire.

L'étiologie de l'OMC n'est pas actuellement complètement déterminée. L'existence de prolapsus antérieur du vitré ou d'incarcération vitréenne et l'existence de processus inflammatoire postopératoire ont été suggérées comme des causes éventuelles.

L'œdème maculaire du pseudophaque est caractérisé par une acuité postopératoire relativement faible ou inférieure aux prévisions.

L'angiographie à la fluorescéine est indispensable pour le bilan d'un œdème maculaire cystoïde, mettant en évidence le classique aspect de coloration périfovéale, de type pétaloïde et les diffusions tardives au niveau de la papille optique. C'est un moyen de

diagnostic utile qui permet de mettre en évidence les espaces cystoïdes dans la couche nucléaire externe.

Les diagnostics différentiels les plus importants sont la dégénérescence maculaire liée à l'âge et les autres causes d'œdème maculaire cystoïde telles que l'œdème maculaire diabétique. Dans la plupart des cas, l'œdème maculaire cystoïde du pseudophaque va régresser spontanément. L'intérêt d'un traitement prophylactique n'est donc pas démontré actuellement.

Le traitement initial de l'œdème maculaire cystoïde postchirurgical devrait comporter l'utilisation d'applications topiques de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiennes puis de corticostéroïdes. L'utilisation d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale peut être ultérieurement envisagée.

Dans les cas d'œdème maculaire cystoïde résistant, l'utilisation de corticostéroïdes péri-oculaires ou intra-oculaires peut être une option thérapeutique. Des agents anti-angiogéniques, quoiqu'encore expérimentaux, peuvent être considérés pour les cas d'œdème maculaire persistant et non répondeurs au traitement. Des options chirurgicales peuvent être réservées à des indications tout à fait spéciales.

* * *

L'œdème maculaire cystoïde (OMC) est une cause primaire de baisse d'acuité visuelle au décours de la chirurgie de cataracte et de différents types de chirurgie vitréo-rétiniennes¹. L'OMC reste un problème inquiétant après chirurgie de cataracte (Gass *et al.*, 1966 ; Irvine, 1976) (1, 2) ainsi qu'après d'autres interventions

chirurgicales telles que Nd-Yag pour capsulotomie, kératoplasties transfixiantes, indentations sclérales, interventions de chirurgie filtrante et photocoagulation panrétinienne (Shimura *et al.*, 2009) (3).

Son étiologie n'est pas encore complètement expliquée (Rossetti *et al.*, 2000) (4).

* Department of Ophthalmology, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

** Hôpital intercommunal de Créteil, Service d'ophtalmologie, Créteil, France

1. Habituellement dénommé syndrome d'Irvine-Gass, l'œdème maculaire cystoïde pourrait être aussi nommé syndrome d'Hruby-Irvine-Gass, puisqu'Irvine n'avait pas noté les annotations et les observations biomicroscopiques déjà publiées par Hruby.

Épidémiologie

Bien que l'introduction de la phacoémulsification ait entraîné une diminution majeure de l'apparition de l'œdème maculaire cystoïde postopératoire et en dépit du fait que la baisse d'acuité visuelle qui l'accompagne n'est habituellement que temporaire et transitoire, l'apparition de l'œdème maculaire cystoïde reste un problème thérapeutique difficile pour l'ophtalmologiste, surtout dans les cas où il va persister pendant plusieurs mois.

Des explications possibles pour ces variations dans l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde sont liées aux différentes techniques chirurgicales, au taux de complications opératoires et aux méthodes de diagnostic de l'œdème maculaire lui-même.

L'incidence de l'œdème maculaire cystoïde au cours de la chirurgie moderne de cataracte a été signalée comme étant de 0,1 à 2,35 % (Henderson *et al.*, 2007) (5). L'œdème maculaire cystoïde en angiographie est beaucoup plus fréquent avec un taux d'incidence variable mais qui peut atteindre 70 % dans certaines études (Flach, 1998) (6).

Physiopathologie

Aspects histopathologiques

Des prélèvements histopathologiques en cas d'œdème maculaire cystoïde après chirurgie de cataracte ont montré des dilatations du lit capillaire rétinien, l'accumulation de fluide dans la couche plexiforme externe et dans la couche nucléaire interne ainsi que la présence de cellules inflammatoires dans le complexe vasculaire iridociliaire (Neal *et al.*, 2005) (7). L'accumulation intrarétinienne de liquide entraîne la formation de cavités cystoïdes périfovéales qui peuvent se combiner à des cavités voisines, devenir plus étendues et même donner naissance à un trou maculaire lamellaire. Dans les cas les plus sévères, l'œdème peut atteindre l'ensemble des couches rétiniennes.

Physiopathologie

Il existe des altérations considérables dans la composition des protéines du vitré après

chirurgie de cataracte par rapport aux yeux qui ont conservé leur cristallin.

Les modifications suivantes du micro-environnement rétinien peuvent contribuer au développement d'affection rétinienne (Hruby, 1985) (8) :

- (1) traction vitréenne sur la macula ;
- (2) incarceration vitréenne dans la cicatrice ;
- (3) traction vitréo-uvéale ;
- (4) inflammation :
 - rôle des prostaglandines et des autres médiateurs de l'inflammation libérés pendant le trauma chirurgical et entraînant une perméabilité vasculaire anormale ;
 - rôle de l'expression de la cyclo-oxygénase ;
- (5) phototraumatisme.

Il a été suggéré que des *tractions maculaires directes* liées au prolapsus antérieur du vitré, à l'incarcération de l'iris ou du vitré, pouvaient être responsables du développement de l'œdème maculaire cystoïde. La présence de fines brides de vitré connectées à la face postérieure décollée du vitré et à l'aire de la macula est en faveur de cette théorie (Tolentino *et al.*, 1965) (9).

D'autres théories suggèrent que l'inflammation et des niveaux élevés de prostaglandines intra-oculaires après chirurgie de cataracte sont la cause de l'OMC. L'association d'une inflammation oculaire antérieure sévère et de l'œdème maculaire cystoïde postchirurgical est en accord avec cette hypothèse (Rossetti *et al.*, 2000) (4).

Après chirurgie de cataracte, les médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, cytokines et autres facteurs de vasoperméabilité) altèrent la barrière hémato-rétinienne, augmentent la perméabilité des capillaires périfovéaux et entraînent l'accumulation de fluide dans la région périfovéale (Miyake *et al.*, 2002) (10).

L'accumulation occasionnelle de liquide sous-rétinien indique aussi une altération du contact normal entre l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs,

La phototoxicité a été suggérée comme une autre cause d'œdème maculaire cystoïde. On a pensé que la lumière du microscope opératoire pouvait augmenter la proportion de lumière de longueur d'onde relativement pénétrante dans l'œil et entraîner secondairement la libération de prostaglandines et le risque d'œdème maculaire cystoïde. Ce mécanisme de développement d'OMC, cependant, n'a pas été bien démontré (Ilyff, 1985) (11).

Facteurs de risque

L'identification des facteurs de risque d'œdème maculaire cystoïde postchirurgical est indispensable pour la prévention ainsi que pour un traitement bien adapté. Les affections générales systémiques, les complications peropératoires et l'existence de modifications oculaires préexistantes influencent évidemment le développement de l'œdème maculaire cystoïde.

Facteurs généraux

Le diabète sucré entraîne le développement de l'œdème maculaire cystoïde même en l'absence de rétinopathie diabétique. Dans une étude très importante portant sur 140 000 patients, la présence de diabète a augmenté le taux d'incidence d'œdème maculaire cystoïde de 1,73 à 3,05 % (Schmier *et al.*, 2007) (12).

L'hypertension artérielle générale est, elle aussi, capable d'augmenter l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde postchirurgical (Flach, 1998) (6). De plus, il s'agit d'un facteur de risque supplémentaire d'occlusion veineuse rétinienne qui elle-même provoque une augmentation de l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde.

Les complications de la chirurgie

Les progrès des techniques chirurgicales ont très nettement diminué le taux d'œdème maculaire cystoïde au cours des dernières décennies. L'extraction intracapsulaire de la cataracte était plus fréquemment associée à un œdème maculaire cystoïde que les extractions extracapsulaires.

Actuellement, les œdèmes maculaires cystoïdes du pseudophaque ou de l'aphaque surviennent essentiellement chez les patients au décours de chirurgie non compliquée.

Cependant, certaines complications chirurgicales entraînent une augmentation de risque d'œdème maculaire cystoïde. La rupture de la capsule postérieure, ainsi que les capsulotomies secondaires, y compris la capsulotomie au laser Yag, sont associées à un taux plus élevé d'œdème maculaire cystoïde. Il faut noter qu'une étude très précise a mis en évidence une augmentation de l'OMC angiographique mais sans différences statistiquement significatives de la vision au décours de la capsulotomie (Kraff *et al.*, 1984) (13).

Les issues de vitré vont augmenter la prévalence de l'OMC de 10 à 20 %. L'incarcération de vitré au sein de la cicatrice, prolonge la durée de l'OMC et peut être associée à un pronostic plus sévère (Flach, 1998) (6).

Les facteurs additionnels de risque pour l'OMC peuvent entraîner un risque de mauvaise vision plus accentué chez les patients porteurs d'un OMC postchirurgical chronique que toutes les autres complications peropératoires.

Certaines lentilles intra-oculaires ont aussi été associées avec un risque accru de survenue d'OMC. Une méta-analyse de Flach *et al.* a montré que la prévalence de l'OMC est plus élevée avec l'implantation de lentilles fixées à l'iris. Les implants de chambre antérieure entraînent aussi un risque plus élevé que les implants de chambre postérieure.

L'examen de patients avec des œdèmes maculaires cystoïdes secondaires à une vitrectomie par la pars plana, indiquée pour l'ablation de fragments cristalliniens tombés dans le vitré, a mis en évidence que 8 % des yeux qui étaient porteurs d'un implant de chambre postérieure fixé dans le sulcus et que 46 % des yeux aphaques ou avec des implants de chambre antérieure ont développé secondairement un œdème maculaire cystoïde (Cohen *et al.*, 2006) (14).

État préexistant

Chez les patients porteurs d'uvéite, l'OMC est la cause la plus importante de mauvais résultat visuel après chirurgie de cataracte, et ceci, particulièrement au long cours. L'implantation de lentille intra-oculaire dans les cas d'uvéite antérieure ou intermédiaire est d'ailleurs très convertée.

L'existence d'une rétinopathie diabétique préopératoire augmente considérablement le risque d'apparition puis de persistance d'un OMC (Ilf, 1985) (11).

Des antécédents d'occlusion veineuse ou de membrane épirétinienne sont aussi associés au développement d'un OMC (Henderson *et al.*, 2007) (5). Une attention toute particulière doit être envisagée puisqu'une membrane épirétinienne peut induire un œdème maculaire même en absence de chirurgie de la cataracte et que l'œdème maculaire cystoïde lui-même est associé avec la survenue de membrane épirétinienne.

L'utilisation par voie topique de latanoprost au cours du glaucome a été signalée comme associée à l'apparition d'un OMC chez le pseudophaque

(Warwar *et al.*, 1998) (15). Une étude contrôlée randomisée a analysé les effets du latanoprost sur la barrière hémato-aqueuse et sur l'apparition d'un œdème maculaire angiographique précoce chez les patients pseudophaques (Miyake *et al.*, 2002) (10).

On a montré que le latanoprost pouvait accentuer l'altération de la barrière hémato-aqueuse. Les patients traités avec latanoprost et avec fluorométholone ont développé un taux d'OMC significativement plus grand ainsi qu'un taux de « flare » vitréen plus accentué chez les patients traités par latanoprost et par diclofénac.

L'OMC du pseudo-phaque ou de l'aphaque chez des patients traités par des analogues des prostaglandines disparaît habituellement après l'arrêt de ce traitement ou après traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'ensemble de ces affections peut compromettre l'intégrité de la barrière hémato-oculaire et accentuer l'activité inflammatoire.

Diagnostic clinique

Tableaux cliniques

Le symptôme le plus fréquent d'OMC est l'existence d'une acuité visuelle postopératoire relativement basse. Le début de l'OMC cliniquement significatif est en général 4 à 12 semaines après la chirurgie et atteint son maximum 4 à 6 semaines en postopératoire. De ce fait, les patients peuvent se plaindre de baisse d'acuité visuelle après une période initiale postopératoire d'amélioration de la vision.

Des symptômes moins fréquents sont constitués par l'apparition de scotomes positifs centraux, de métamorphopsies, d'une rougeur oculaire modérée, avec photophobie et irritation oculaire. Une réduction de la sensibilité au contraste est aussi un signe précoce d'œdème maculaire diabétique que l'on peut aussi observer dans l'œdème maculaire cystoïde postchirurgical.

À l'examen biomicroscopique, la perte de la dépression fovéale est le signe le plus fréquemment observé d'OMC. La zone périfovéale semble plus jaunâtre, colorée par le pigment xanthophylle. Des espaces cystoïdes intrarétiniens peuvent être détectés. Quelques fines hémorragies rétinienne en flammèches peuvent aussi être observées. Dans environ 10 % des cas, une membrane

épirétinienne peut être présente. Un gonflement et un œdème de la papille optique sont aussi fréquemment notés.

Dans les cas d'OMC chroniques, les espaces cystoïdes peuvent confluer en une formation cystoïde fovéale, relativement volumineuse et les patients auront une acuité visuelle plus basse et un pronostic plus sévère.

Imagerie

Angiographie à la fluorescéine

Malgré la qualité de l'examen clinique, il est possible de ne pas reconnaître l'œdème maculaire cystoïde, dans 5 à 10 %, des cas, au biomicroscope (Tolentino *et al.*, 1965) (9).

L'angiographie à la fluorescéine est extrêmement utile pour le diagnostic de l'OMC, particulièrement dans les cas incertains.

À la phase précoce de l'angiographie à la fluorescéine, les dilatations du lit capillaire et les diffusions, à partir des petits capillaires périfovéaux, sont bien visibles.

À la phase tardive de la séquence, l'accumulation du colorant dans la couche plexiforme externe entraîne l'aspect tout à fait caractéristique et classique périfovéal de coloration de type pétaloïde.

Un autre signe très fréquent est l'apparition de diffusions tardives du colorant au niveau de la tête du nerf optique, due là aussi à des diffusions capillaires (Arciere *et al.*, 2005) (16). L'amélioration de l'OMC est corrélée avec la diminution de cette hyperfluorescence de la papille.

Dans les cas d'OMC sévères, les espaces cystoïdes peuvent avoir un aspect en rayon de miel, au cours de l'angiographie à la fluorescéine. Ceci est corrélé avec des espaces cystoïdes relativement volumineux et s'étendant à distance de la région périfovéale immédiate (fig. 1).

Tomographie en cohérence optique

La tomographie en cohérence optique ou OCT est un moyen supplémentaire pour la détection de l'OMC postchirurgical (fig. 2). En corrélation avec les travaux histologiques, l'OCT met en évidence les espaces cystoïdes dans la couche nucléaire externe de la région centrale de la macula.

L'incidence majeure de l'OMC, lorsqu'il est analysé en OCT, est à la 4^e semaine après la chirurgie de la cataracte.



Fig. 1 – Angiographie à la fluorescéine d'un cas d'œdème maculaire cystoïde postchirurgical.

Notez l'hyperfluorescence pétaloïde, qui augmente en surface et en intensité avec accumulation de logettes cystoïdes et coloration tardive de la tête du nerf optique.

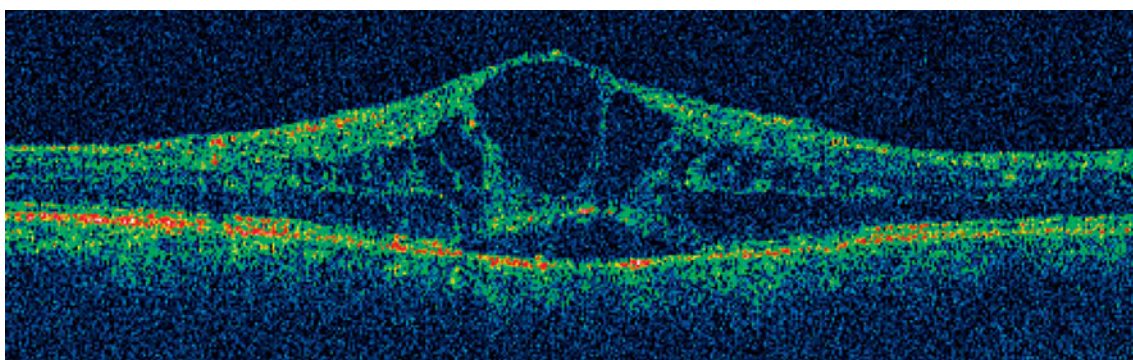


Fig. 2 – OCT dans un cas d'œdème maculaire cystoïde au décours de chirurgie de la cataracte.

Notez les espaces cystoïdes dans la macula, l'accumulation de fluide sous-rétinien et l'augmentation significative de l'épaisseur rétinienne.

L'épaississement fovéal semble augmenter d'une manière significative et corrélé avec la diminution de l'acuité visuelle, alors que dans le groupe contrôle d'yeux pseudo-phakiques mais sans OMC, il existe seulement une augmentation modérée de l'épaisseur fovéale, associée au contraire à une amélioration de l'acuité visuelle. À l'avenir, l'utilisation de l'OCT pour le diagnostic de l'OMC postchirurgical deviendra probablement presque systématique.

Quoi qu'il en soit, l'angiographie à la fluorescéine reste l'élément indispensable pour le diagnostic de l'œdème maculaire cystoïde, quelle qu'en soit la cause possible.

Tests fonctionnels (électrophysiologie)

Dans les études d'électrophysiologie, à but scientifique plutôt que dans un but clinique, l'OMC de l'aphaque est caractérisé par la diminution d'amplitude des potentiels oscillatoires avec des réponses d'onde a et d'onde b normales.

Différentes classifications d'œdèmes maculaires cystoïdes

OMC angiographique

L'OMC angiographique est défini par la présence de diffusions de fluorescéine au cours de la séquence d'angiographie.

Cette diffusion peut être classée en quatre niveaux :

- niveau 1, œdème de moins de 360° dans la région périfovéale ;
- niveau 2, OMC minime mais sur 360° de la région périfovéale ;
- niveau 3, association avec un œdème périfovéal modéré ;
- niveau 4, caractérisé par un œdème périfovéal sévère.

L'OMC angiographique est globalement asymptomatique. La diminution de l'acuité visuelle

n'est pas corrélée avec les diffusions. De ce fait, le système de classification reste peu utilisé dans les études cliniques (Tolentino *et al.*, 1965) (9).

OMC clinique

L'œdème maculaire cliniquement significatif s'accompagne d'une diminution de vision et est diagnostiqué par biomicroscopie.

Les relations exactes entre l'OMC angiographique et l'OMC cliniquement significatif restent mal précisées. Les patients porteurs d'un OMC cliniquement significatif peuvent avoir une forme chronique d'OMC angiographique. En outre, les deux peuvent être des situations séparées aussi bien au niveau histologique qu'au niveau physiopathologique mais impossible à distinguer en utilisant seulement les moyens d'imagerie classiques.

Classification

Les classifications suivantes sont actuellement utilisées :

- (a) aigu : OMC aigu : qui apparaît dans les 4 mois après chirurgie ;
- (b) début tardif : le début tardif survient après plus de 4 mois postopératoires ;
- (c) chronique : l'OMC chronique dure plus de 6 mois ;
- (d) récidive.

Diagnostic différentiel

La distinction entre l'OMC postchirurgical et les autres pathologies oculaires a des implications importantes pour le traitement. De plus, de multiples affections oculaires et aussi générales sont elles-mêmes associées à un œdème maculaire cystoïde.

Il est important de distinguer l'œdème maculaire, cause fréquente de mauvaise acuité visuelle après chirurgie de la cataracte chez des patients diabétiques, de *l'œdème maculaire lié à la rétinopathie diabétique*. Il est assez fréquent qu'un œdème maculaire préexistant s'aggrave considérablement après chirurgie de la cataracte.

Le tableau clinique de l'œdème maculaire diabétique reste en fait accompagné par les microanévrismes, les hémorragies intrarétiniennes et les accumulations d'exsudats lipidiques.

L'angiographie à la fluorescéine est indispensable pour faire le diagnostic différentiel. L'œdème maculaire diabétique s'accompagne de diffusions très étendues et ne reste pas seulement localisé dans la région fovéale. En outre, les diffusions au niveau de la papille sont absentes dans l'œdème maculaire diabétique et sa présence devrait donc évoquer l'OMC postchirurgical (Arciere *et al.*, 2005) (16).

Dans les *occlusions aiguës de veines rétiniennes*, l'examen biomicroscopique met en évidence les hémorragies intrarétiniennes et l'œdème dans le territoire de distribution de la veine atteinte. Un OMC peut accompagner ce tableau. L'angiographie à la fluorescéine montre un retard du remplissage veineux et une augmentation des diffusions de colorants. Dans quelques cas, des zones d'hypofluorescence liées à l'ischémie rétinienne peuvent être présentes en périphérie. En outre, les occlusions veineuses rétiniennes, elles-mêmes, sont prédictives du développement d'un OMC postchirurgical.

L'œdème maculaire cystoïde peut aussi s'observer au sein du tableau de la *rétinopathie hypertensive*. Des antécédents d'hypertension artérielle chronique et des signes complémentaires tels que les exsudats cotonneux, des hémorragies rétiniennes, une hyperhémie de la papille optique et les exsudats lipidiques sont aussi présents.

Une *membrane épirétinienne préexistante* est un facteur de risque du développement d'OMC postchirurgical. Des membranes épirétiniennes secondaires (qui peuvent survenir après des traitements ou après intervention chirurgicale vitréo-rétinienne) peuvent être confondues avec un OMC. Les deux affections comportent une diminution de l'acuité visuelle et des métamorphopsies. Dans le cas de membrane épirétinienne, la biomicroscopie va mettre en évidence des reflets lumineux irréguliers ou un épaississement de la macula et une distorsion des vaisseaux rétiens, surtout bien visibles en lumière verte.

L'angiographie à la fluorescéine peut être un moyen intéressant pour mettre en évidence l'étendue des distorsions vasculaires et les diffusions de colorant qui y sont associées.

La *rétinite pigmentaire*, associée à un trouble de vision nocturne, peut être aussi compliquée par un OMC. Le début est habituellement dans la troisième décennie de la vie, un âge atypique d'ailleurs pour la chirurgie de cataracte. L'OMC survient relativement tard au cours de

l'évolution de la maladie et est habituellement accompagné par des signes typiques à l'examen du fond d'œil.

La *dégénérescence maculaire liée à l'âge* est la cause la plus fréquente de néovascularisation choroïdienne et affecte globalement le même groupe d'âge que les patients atteints de cataracte. La néovascularisation choroïdienne peut être confondue avec un OMC postchirurgical. Cependant, une maculopathie exsudative liée à une néovascularisation choroïdienne entraîne des hémorragies intra- et sous-rétiniennes, un décollement de l'épithélium pigmentaire et des exsudats lipidiques, qui ne s'observent pas dans le cadre de l'OMC postopératoire.

En fait, il est important de distinguer l'OMC postopératoire de l'OMC causé par une néovascularisation choroïdienne dite occulte. En angiographie à la fluorescéine, la néovascularisation choroïdienne dite occulte est visible avec une hyperfluorescence irrégulière et progressivement croissante et avec des diffusions de colorant à travers de l'épithélium pigmentaire dans la phase tardive. Une zone soulevée, d'hyperfluorescence

marque la région du décollement vascularisé fibrovasculaire de l'épithélium pigmentaire (DEP-V). Des diffusions au niveau de la papille ne s'observent pas dans les cas de néovascularisation dite occulte. Dans tous les cas de doute, l'angiographie en SLO-ICG sera particulièrement utile.

L'œdème maculaire est parfois une composante de la *rétinopathie post-radiation*. Des antécédents de radiothérapie oculaire ou faciale devraient faciliter ce diagnostic différentiel par rapport à l'OMC postchirurgical.

Traitement

L'OMC angiographique n'entraîne pas forcément un pronostic visuel sévère (fig. 3). La plupart des cas d'OMC postopératoires vont régresser spontanément avec seulement de 1 à 3 % d'incidence de persistance clinique (c'est-à-dire OMC angiographique avec acuité visuelle de 20/40 ou moins, et 6 à 8 mois après la chirurgie de cataracte) (Solomon, 1995) (17).

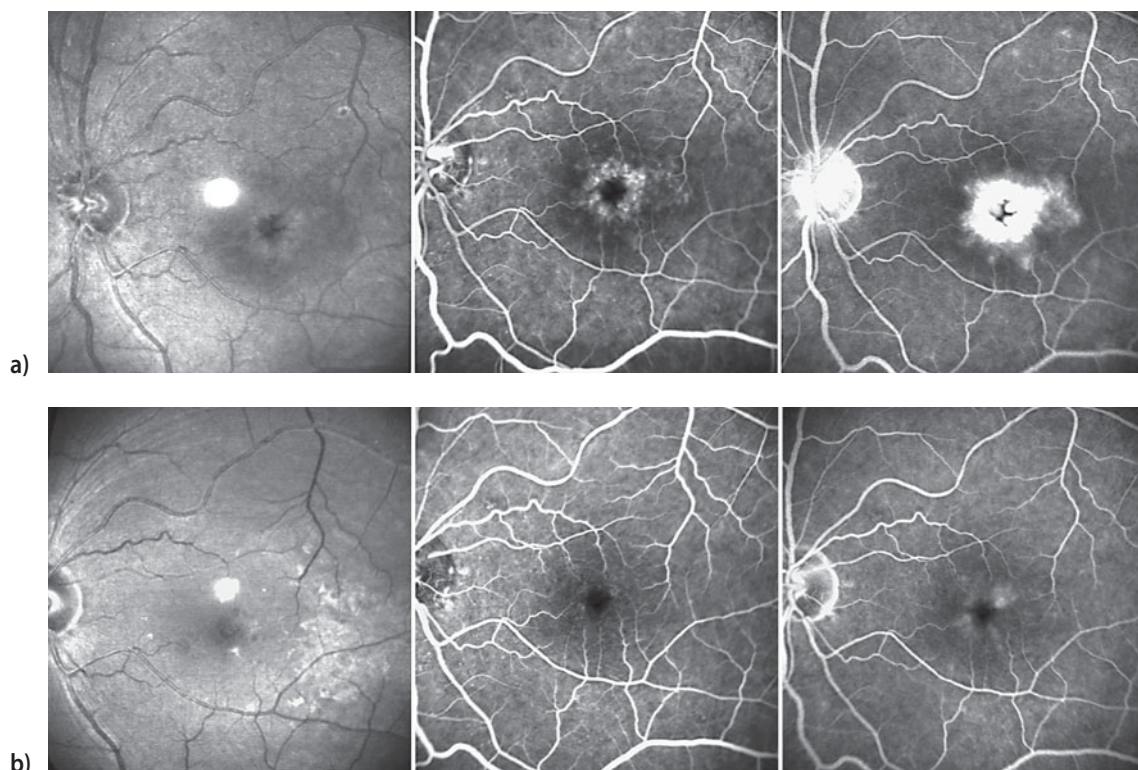


Fig. 3 – a. Angiographie à la fluorescéine : aspect classique pétaaloïde de l'OMC (AV : 20/80).

b. Même patient après traitement avec des corticostéroïdes par voie topique (AV : 20/25). Notez la disparition presque complète de l'hyperfluorescence maculaire et l'absence de coloration du nerf optique.

Les actions thérapeutiques possibles, à la fois pour la prophylaxie et le traitement de l'OMC sont basées sur les théories concernant la pathogénie de l'affection. Les études qui ont testé l'efficacité de ces diverses interventions n'ont pas toujours été aussi précisément conduites que l'on pourrait le souhaiter et les résultats restent encore incomplets.

Actuellement il n'existe pas de techniques largement acceptées pour traiter l'OMC chronique. La plupart des stratégies thérapeutiques se sont concentrées sur l'inflammation ou sur la traction vitréenne comme étiologie probable. Le but de ce traitement est alors de diminuer l'œdème maculaire et d'améliorer l'acuité visuelle.

Prophylaxie (anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie topique)

L'intervention médicale prophylactique démontrée comme efficace pour la prévention de l'OMC angiographique n'a pas apporté de conclusion satisfaisante pour la prévention de l'OMC cliniquement significatif ou la perte de vision.

À partir de leur méta-analyse publiée en 1998, Rossetti et ses collaborateurs (Rossetti *et al.*, 1998) (18) ont conclu que l'intervention prophylactique était utile à la fois pour les formes d'OMC diagnostiquées seulement sur l'angiographie ou aussi pour les formes d'OMC diagnostiquées en clinique.

La prophylaxie médicale semble protéger contre la perte de vision pour des patients qui vont bénéficier d'une intervention chirurgicale.

La chirurgie de cataracte a changé considérablement au cours des 15 dernières années. L'évolution et le taux de complication des extractions intra-capsulaires de cataracte sont très différents des extractions modernes extracapsulaires et de la phacoémulsification.

Les variations de ces procédures ont évidemment modifié le taux de ces complications et en particulier l'incidence de l'OMC.

Certains biais d'analyse peuvent aussi expliquer des variations dans les taux d'incidence.

Des études non randomisées ont rapporté les taux les plus élevés d'OMC. Des effets thérapeutiques exagérés dans les études non randomisées sont habituellement attribués à des biais non intentionnels dans ces études. Une telle interprétation peut être applicable aussi ici.

Un nombre important d'études a mis en évidence l'efficacité des anti-inflammatoires

non stéroïdiens pour la prévention de l'OMC angiographique.

Cependant, un effet statistiquement significatif sur plus de 1 année n'a pas pu être prouvé jusqu'à présent. En outre, l'avantage au long cours à partir de ce traitement prophylactique reste actuellement toujours non démontré.

Traitement médical conventionnel

Anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibant la cyclo-oxygénase

Plusieurs études ont analysé la valeur thérapeutique des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase pour l'OMC postchirurgical (Peterson *et al.*, 1992) (19). L'administration par voie topique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a montré une meilleure pénétration oculaire que l'administration par voie générale et obtient des niveaux de présence dans l'humeur aqueuse plus élevés. En outre, ces méthodes ont moins d'effets secondaires.

Quelques études ont mis en évidence l'effet positif du kétorolac* ou trométhamine sur l'acuité visuelle. Une amélioration de l'œdème maculaire cystoïde chez 90 % des patients après 6 mois a été publiée avec peu de différence entre les patients traités avec diclofénac ou avec kétorolac (Rho, 2003) (20).

Une étude étendue prospective à double insu a essayé d'analyser les effets prophylactiques et thérapeutiques de l'indométacine par voie topique sur l'incidence de l'OMC après chirurgie de la cataracte. Certes l'incidence de l'OMC angiographique a été nettement plus grande chez les patients du groupe placebo mais il n'y avait pas de différence significative sur le résultat visuel lui-même (Kraff *et al.* 1984) (13).

La prescription d'un AINS pour l'œdème maculaire cystoïde devrait tenir compte du phénomène de « on-off » qui survient après arrêt ou reprise du traitement (Rossetti *et al.*, 1998) (18).

Stéroïdes (par voie topique, péri-oculaire, intra-oculaire ou systémique)

Des études bien contrôlées de l'efficacité des stéroïdes pour la prophylaxie et le traitement de l'OMC sont peu nombreuses. Une série de 49 patients présentant un OMC après extraction intracapsulaire de la cataracte avec implant fixé à l'iris a été présentée en 1981 (Stern *et al.*, 1981) (21). Cette étude a montré une réponse positive aux corticostéroïdes par voie générale.

Dans cette étude ainsi que dans d'autres études rétrospectives, l'impact de la régression spontanée sur la récupération de l'acuité visuelle reste mal précisé. De plus, les corticostéroïdes par voie systémique ne sont pas un traitement accepté en raison de leurs effets secondaires relativement sévères.

Les *corticostéroïdes péri-oculaires* ont été proposés pour les œdèmes maculaires cystoïdes résistant aux médications topiques. Une comparaison entre les voies rétrobulbaires et sous-ténoniennes n'a pas montré de différence significative pour l'amélioration de l'acuité ou de la pression intra-oculaire (Thach *et al.*, 1997) (22).

Une autre étude sur OMC aigu traité à la fois par kétorolac par voie topique et par prednisolone a donné des résultats meilleurs que chacun de ses traitements isolément (Heier *et al.*, 2000) (23). Les patients du groupe kétorolac ont été améliorés de 1,6 ligne Snellen, et le groupe prednisolone de 1,1 ligne alors que les patients qui ont reçu une combinaison de traitement ont eu une amélioration plus rapide de 3,8 lignes.

L'*acétonide de triamcinolone* a été utilisé avec succès pour traiter l'œdème maculaire associé aux occlusions veineuses rétinienne, aux uvéites, à la maculopathie diabétique (Ip *et al.*, 2004 ; Lok *et al.*, 2005) (24, 25). Quelques séries de cas ont aussi été décrites dans le cas d'OMC pseudo-phaque (Jonas *et al.*, 2003 ; Boscia *et al.*, 2005) (26, 27).

Plus récemment, une revue rétrospective de cas cliniques sur 21 yeux (20 patients), a mis en évidence que l'injection de 4 mg de triamcinolone intravitréenne pour les OMC postopératoires a entraîné une modification significative de l'acuité visuelle (Log Mar) de 0,53 à 0,33 un mois après l'injection ($p < 0,001$).

Au dernier stade de l'étude, 43 % des patients avaient une amélioration de 2 lignes ou plus d'acuité visuelle et 86 % de 1 ligne ou plus par rapport à l'examen initial. Le dernier groupe de 14 % avait une réduction d'acuité visuelle par rapport à l'acuité initiale.

Dans la période post-injection, 33 % des yeux avaient développé une augmentation de pression intra-oculaire de 22 mmHg ou plus mais tous ont répondu à des traitements par voie topique à court terme (Conway *et al.*, 2003) (28).

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Le but du traitement de l'œdème maculaire par l'acétazolamide est l'amélioration de la fonction

de la pompe épithéliale, pour réduire l'accumulation de fluides, intrarétiniens, et améliorer la vision.

De plus, les inhibiteurs d'anhydrase carbonique entraînent une acidification de l'espace sous-rétinien et, de ce fait, augmentent la résorption liquidienne depuis la rétine à travers l'épithélium pigmentaire et jusqu'à la choroïde.

L'acétazolamide a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de l'œdème maculaire lié aux uvéites ou aux dystrophies des couches rétinienne externes telle que la rétinite pigmentaire, mais n'a pas fait sa preuve dans le traitement des affections primitivement vasculaires rétinienne (Faber *et al.*, 1994 ; Grover *et al.*, 2006) (29, 30).

Les cas rapportés documentant l'effet de l'acétazolamide sur les OMC postchirurgicaux sont encourageants (Catier *et al.*, 2005) (31). Une autre étude a montré un effet positif sur l'OMC secondaire à des indentations sclérales (Weene, 1992) (32).

Une surveillance précise des patients traités avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique reste cependant très importante du fait de l'existence d'effets secondaires potentiels tels que des nausées, vertiges et paresthésies.

Traitements médicaux expérimentaux

Agents anti-angiogéniques

Le VEGF est un médiateur crucial dans l'OMC postopératoire, outre son rôle comme médiateur, dans l'initiation de l'œdème maculaire inflammatoire.

Le bevacizumab, un anticorps monoclonal contre les isoformes de VEGF, a été utilisé en « *off-label* » pour traiter de nombreuses affections oculaires néovasculaires.

Dans une série de 16 yeux, les injections intravitréennes de bevacizumab, uniques ou répétées, n'ont pas amélioré l'acuité visuelle chez les patients avec OMC postopératoire (Spitzer *et al.*, 2008) (33).

Une discrète amélioration anatomique en OCT ne s'est pas traduite directement en termes d'amélioration fonctionnelle.

Traitement laser – Vitréolyse

L'incarcération du vitré dans l'incision de cataracte complique l'OMC et prolonge son évolution. L'utilisation du YAG Laser aurait eu des résultats prometteurs (Steinert *et al.*, 1989) (34).

L'interprétation de ces résultats reste difficile pour de multiples raisons : les applications de collyre anti-inflammatoire ont été souvent prescrites après traitement laser et l'effet thérapeutique pourrait être la combinaison à la fois du laser et de ces collyres anti-inflammatoires. De plus, ces études ne comportaient pas de groupe contrôle, le traitement a été débuté assez précocement et une régression spontanée peut être envisagée.

Quoique l'avantage de la vitréolyse par laser soit le fait d'éviter une chirurgie invasive, certaines complications telles que l'élévation de pression intra-oculaire et un décollement de la rétine peuvent être observées (Schmier *et al.*, 2007) (12).

Une photocoagulation au laser en grid a été proposée comme option thérapeutique à un petit groupe de patients avec des résultats mixtes (Lardenoye *et al.*, 1998) (35). Des études cliniques contrôlées et randomisées sur l'efficacité et la sécurité doivent encore être effectuées.

Traitements chirurgicaux (vitrectomie, changement de l'implant)

Le but de la vitrectomie pour l'œdème maculaire cystoïde postopératoire, est l'ablation des adhérences vitréennes et des médiateurs d'inflammation à l'intérieur du vitré ainsi qu'une pénétration et un taux plus élevé de stéroïdes dans le segment postérieur de l'œil.

L'OMC de l'aphaque est actuellement beaucoup moins important. Une large étude multicentrique prospective randomisée et contrôlée avait été mise en œuvre pour évaluer l'efficacité de la vitrectomie chez les patients porteurs d'un OMC chronique d'aphaque avec incarceration vitréenne dans la cicatrice cornéo-sclérale (Fung, 1985) (36).

Le groupe de patients qui avait bénéficié de la vitrectomie a obtenu une amélioration visuelle. Cependant le traitement de ce groupe (et non pas celui du groupe contrôle) avec des corticostéroïdes peut avoir évidemment influencé les résultats. D'autre part, la régression spontanée de l'OMC chez les patients avec une acuité visuelle de 20/80 ou mieux, s'observe chez 30 % des patients et la chirurgie n'a été pratiquée que dans les cas qui avaient une baisse d'acuité visuelle plus accentuée et plus durable. L'approche par la pars plana semble supérieure à cette approche par voie limbique.

Une autre étude rétrospective d'une série de 24 patients avec un OMC chronique du pseudo-phaque, des adhérences vitréennes ou une

capture de l'iris sur l'implant a été envisagée avec décision de vitrectomie (Harbour *et al.*, 1995) (37). Cette étude a noté une amélioration d'acuité visuelle de 4,7 lignes (Snellen). La présence d'un implant de chambre antérieure ou de chambre postérieure n'a pas modifié le résultat. L'amélioration visuelle postopératoire n'était pas liée à l'intervalle de temps entre la chirurgie de cataracte et la vitrectomie. Enfin, il faut noter que les patients avaient reçu des corticostéroïdes après la vitrectomie.

L'incarcération du vitré liée à la chirurgie de cataracte est une complication relativement rare. Des études bien organisées de l'amélioration visuelle au décours de la vitrectomie n'ont pas encore été publiées. En tout cas, l'opinion habituelle ne considère pas la chirurgie comme un traitement en première intention pour l'OMC postopératoire du fait de multiples raisons telles que les complications potentielles opératoires et le taux relativement élevé de régression spontanée de l'OMC postopératoire.

Actuellement dans les cas de non-réponse au traitement médical (après plus de 1 ou moins de 2 ans), une vitrectomie peut être proposée comme une alternative thérapeutique.

Les modèles initiaux d'implants intra-oculaires étaient plus fréquemment associés avec un OMC du fait de certaines propriétés techniques ou anatomiques. Des études de petits nombres de patients ont montré un discret bénéfice visuel après ablation ou remplacement de ces implants (Shepard, 1979) (38).

L'amélioration de qualité des implants modernes a considérablement diminué l'apparition de l'OMC au cours des dernières décennies. En cas d'OMC postchirurgical et des problèmes coexistants qui pourraient être attribués à la présence de l'implant (kératopathie pseudo-bulleuse ou inflammation chronique), l'ablation ou l'échange de l'implant peut encore être une option thérapeutique valable (Price *et al.*, 1990) (39).

Prévention

Techniques chirurgicales

Une chirurgie atraumatique est évidemment le moyen initial de prévention de l'OMC. Certains facteurs opératoires modifient nettement le risque d'apparition de l'OMC.

L'extraction extracapsulaire de cataracte diminue le risque comparé à d'autres extractions en intracapsulaire. Les implants de chambre postérieure devraient être préférés aux implants de chambre antérieure et les implants accrochés à l'iris sont associés à un gros risque.

Une attention toute particulière doit être évidemment apportée au fait de maintenir la capsule postérieure intacte.

Prophylaxie par AINS

Les AINS ont été utilisés pour la prévention de l'OMC avec cependant certaines limites concernant le résultat visuel à long terme. Le kétorolac et le diclofénac ont été analysés et ont montré une efficacité et une sécurité identiques pour le contrôle de l'inflammation après chirurgie de cataracte et implantation intra-oculaire sans complication (Rho, 2003) (20).

Messages clés

Prévention de l'OMC postchirurgical

La prévention de l'OMC postchirurgical débute avec une évaluation préopératoire très soignée de chaque patient pour identifier des facteurs de risque éventuellement traitables et des conditions anatomiques préexistantes qui peuvent compliquer la chirurgie de cataracte.

Les patients porteurs de conditions préexistantes ou de chirurgie compliquée doivent évidemment être suivis avec beaucoup plus d'attention en postopératoire pour une détection précoce de l'OMC.

Des recommandations très précises de traitement prophylactique ne sont pas possibles puisqu'il n'existe pas de données véritablement prouvées. Actuellement, la prophylaxie médicale n'est pas recommandée d'une manière formelle pour les yeux normaux sans antécédent particulier.

Chez les patients ayant déjà eu un OMC postopératoire au premier œil ou chez les patients qui ont eu une complication opératoire, ce traitement prophylactique peut être considéré et proposé pour une période d'un mois après chirurgie.

Principaux traitements de l'OMC

Le traitement de première intention de l'OMC postchirurgical devrait comporter l'utilisation d'AINS par voie topique et des corticostéroïdes. L'utilisation d'inhibiteurs d'anhydrase carbonique par voie orale peut être considérée comme un complément de traitement.

Dans les cas d'OMC résistants, des corticostéroïdes péri-oculaires ou intra-oculaires peuvent être une option thérapeutique. Des agents anti-angiogéniques, quoiqu'encore à un stade expérimental, peuvent être envisagés pour les cas d'OMC persistants non répondeurs au traitement.

Les options chirurgicales doivent être réservées à des indications tout à fait spéciales.

Séquence thérapeutique

On peut proposer la séquence thérapeutique suivante :

AINS en collyre, 4 fois par jour associés à des corticostéroïdes 4 fois par jour (plus ou moins acétazolamide ?) ;

corticostéroïdes péri-oculaires ;

triamcinolone intravitréenne (possibilité agents angiogéniques intraveineux) ;

dans le cas d'incarcération vitréenne, envisager la chirurgie ;

dans le cas de réaction inflammatoire persistante, envisager l'ablation de l'implant et/ou la vitrectomie.

Références

1. Gass JD, Norton EW (1966) Fluorescein studies of patients with macular edema and papilledema following cataract extraction. *Trans Am Ophthalmol Soc* 64: 232-49
2. Irvine AR (1976) Cystoid maculopathy. *Surv Ophthalmol* 21: 1-17
3. 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;247:1617-1624.
4. Rossetti L, Autelitano A (2000) Cystoid macular edema following cataract surgery. *Opin Ophthalmol* 11: 65-72
5. Henderson BA, Kim JY, Ament CS (2007) Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 33: 1550-8
6. Flach AJ (1998) The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 96: 557-634

7. Neal RE, Bettelheim FA, Lin C, *et al.* (2005) Alterations in human vitreous humour following cataract extraction. *Exp Eye Res* 80:337-47
8. Hruby K (1985) The first description of the Irvine syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 187: 549-50
9. Tolentino FI, Schepens CL (1965) Edema of the posterior pole after cataract extraction: A biomicroscopic study. *Arch Ophthalmol* 74: 781-6
10. Miyake K, Ibaraki N (2002) Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 47(suppl 1): S203-18
11. Iliff WJ (1985) Aphakic cystoid macular edema and the operating microscope: is there a connection? *Trans Am Ophthalmol Soc* 83: 476-500
12. Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, *et al.* (2007) Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. *Retina* 27: 621-8
13. Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, *et al.* (1984) Effect of primary capsulotomy with extracapsular surgery on the incidence of pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 96: 166-70
14. Cohen SM, Davis A, Cukrowski C (2006) Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for retained lens fragments. *J Cataract Refract Surg* 32: 1521-6
15. Warwar RE, Bullock JD, Ballal D (1998) Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology*. 105: 263-8
16. Arciere ES, Santana A, Rocha FN (2005) Blood-Aqueous Barrier Changes After the Use of Prostaglandin Analogues in Patients With Pseudophakia and Aphakia. *Arch Ophthalmol* 123: 186-92
17. Solomon LD (1995) Efficacy of topical flurbiprofen and indomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. Flurbiprofen- CME Study Group I. *J Cataract Refract Surg* 21: 73-81
18. Rossetti L, Chaudhwi H, Dickersin K (1998) Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The Results of a Meta-analysis. *Ophthalmology* 105: 397-405
19. Peterson M, Yoshizumi MO, Hepler R, *et al.* (1992) Topical indomethacin in the treatment of chronic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 230: 401-5
20. Rho DS (2003) Treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema: Diclofenac versus kétorolac. *J Cataract Refract Surg* 29: 2378-84
21. Stern AL, Taylor DM, Dalburg LA, *et al.* (1981) Pseudophakic cystoid maculopathy: a study of 50 cases. *Ophthalmology* 88: 942-6
22. Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ, *et al.* (1997) A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology* 104: 2003-8
23. Heier JS, Topping TM, Baumann W, *et al.* (2000) Kétorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology* 107: 2034-8; discussion 2039
24. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, *et al.* (2004) Intravitreal triamcinolone for treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 122: 1131-6
25. Kok H, Lan C, Maycock N, *et al.* (2005) Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology* 112: 1916-21
26. Jonas JB, Kreissing I, Segenring RF (2003) Intravitreal triamcinolone acetate for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 136: 384-6
27. Boscia F, Furino C, Dammacco R, *et al.* (2005) Intravitreal triamcinolone acetate in refractory pseudophakic cystoid macular edema: functional and anatomic results. *Eur J Ophthalmol* 15: 89-95
28. Conway MD, Canakis C, Livir- Rallatos C, *et al.* (2003) Intravitreal triamcinolone acetate for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 29: 27-33
29. Farber MD, Lam S, Tessler HH *et al.* (1994) Reduction of macular oedema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis: a randomised prospective crossover study. *Br J Ophthalmol* 78: 4-7
30. Grover S, Apushkin MA, Fishman GA (2006) Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 141: 850-8
31. Catier A, Tadayoni R, Massin P, *et al.* (2005) Advantages of acetazolamide associated with anti-inflammatory medications in postoperative treatment of macular edema. *J Fr Ophtalmol* 28: 1027-31
32. Weene LE (1992) Cystoid macular edema after scleral buckling responsive to acetazolamide. *Ann Ophthalmol* 24: 423-4
33. Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, *et al.* (2008) Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 34: 70-5
34. Steinert RF, Wasson PJ (1989) Neodymium:YAG laser anterior vitreolysis for Irvine-Gass cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 15: 304-7
35. Lardenoye CWTA, van Schooneveld MJ, Treffers WF, *et al.* (1998) Grid laser photocoagulation for macular oedema in uveitis or the Irvine-Gass syndrome. *Br J Ophthalmol* 82: 1013-6
36. Fung WE (1985) Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema. Results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation. *Ophthalmology* 92: 1102-11
37. Harbour JW, Smiddy WE, Rubsamen PE, *et al.* (1995) Pars plana vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 120: 302-7
38. Shepard DD (1979) The fate of eyes from which intraocular lenses have been removed. *Ophthalmic Surg* 10: 58-60
39. Price FW Jr, Whitson WE (1990) Natural history of cystoid macular edema in pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refract Surg* 16: 163-9

Rétinites pigmentaires et autres dystrophies rétinienne

José Sahel* et ** – Sébastien Bonnel* – Sarah Mrejen**
Michel Paques* et **

Chapitre 10

RÉSUMÉ

La rétinite pigmentaire est une dégénérescence rétinienne héréditaire qui affecte essentiellement le champ visuel périphérique. Un œdème maculaire peut entraîner une baisse d'acuité visuelle centrale supplémentaire.

L'angiographie à la fluorescéine et/ou la tomographie par cohérence optique permet de détecter la présence d'un œdème maculaire chez 10 à 20 % des patients atteints de rétinite pigmentaire (RP). L'œdème maculaire peut se manifester à tous les stades de l'affection et peut être uni- ou bilatéral. Dans les formes liées au sexe, l'œdème maculaire est très rare.

L'origine de l'œdème maculaire chez les patients RP reste mal connue. Le rôle physiopathologique possible d'auto-anticorps a été suggéré (anticorps rétinien, lié à l'anhydrase carbonique ou anticorps de l'énolase).

Les thérapeutiques médicales sont les traitements essentiels de l'œdème maculaire chez les patients RP. Les inhibiteurs d'anhydrase carbonique par voie systémique tels que l'acétazolamide par voie orale ou

la dorzolamide par voie topique constituent actuellement l'essentiel de la thérapeutique initiale.

Si l'œdème maculaire cystoïde est réfractaire à l'acétazolamide, des injections de corticostéroïdes intravitréens pourront être administrées. Une thérapeutique par des anti-VEGF par voie intravitréenne peut aussi être utilisée dans les cas de persistance de l'œdème maculaire après traitement par l'acétazolamide par voie orale, cependant avec des résultats encore non prouvés. La vitrectomie peut aussi être proposée mais son rôle n'est pas encore vraiment clair.

Les rétinopathies auto-immunes constituent un groupe d'affections beaucoup plus rares caractérisées par une baisse d'acuité visuelle progressive, aiguë ou subaiguë et sont probablement médiées par des anticorps spécifiques à des antigènes rétiens. Les rétinopathies auto-immunes (RAI) comportent les syndromes paranéoplastiques tels que la rétinopathie associée au cancer (CAR) et la rétinopathie associée au mélanome (MAR) et un groupe beaucoup plus large de RAIs qui ont un tableau clinique immunologique semblable mais sans néoplasie sous-jacente. Ces diverses affections peuvent aussi être compliquées par un œdème maculaire.

* * *

Introduction

La rétinite pigmentaire (RP) est l'une des formes les plus fréquentes de dégénérescence rétinienne héréditaire. Elle comporte des variations très nombreuses sur le plan clinique et génétique. La rétinite pigmentaire entraîne une cécité progressive bien qu'à un degré et à un début variable.

La rétinite pigmentaire est un processus dégénératif de la rétine, qui affecte primitivement les bâtonnets et l'épithélium pigmentaire.

Bien que les bâtonnets soient considérés comme étant la cible essentielle de l'affection, il existe des preuves histologiques et fonctionnelles pour une atteinte des cônes qui semblent se développer secondairement à la dégénérescence des bâtonnets (Sahel *et al.*, 2001) (1).

* Service d'ophtalmologie de la Fondation Rothschild, et ** Service d'ophtalmologie, Hôpital des Quinze-Vingts et Institut de la Vision, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, Paris, France.

La plupart des formes de rétinite pigmentaire sont causées par des mutations dans les gènes qui codent pour des protéines limitées aux bâtonnets des photorécepteurs (Travis, 1998) (2). La survivance des cônes, cependant, semble dépendre de la présence des bâtonnets même s'ils ne sont plus fonctionnels (Mohand-Said *et al.*, 2000 ; Leveillard *et al.*, 2004) (3, 4).

La survivance des cônes peut être un but prometteur pour le développement des futures options thérapeutiques pour maintenir ou améliorer l'acuité visuelle.

Au fur et à mesure de la progression de la rétinite pigmentaire, les symptômes s'aggravent.

Un des symptômes initiaux de la rétinite pigmentaire est la difficulté de vision nocturne (nyctalopie ou cécité nocturne), qui est due à la dégénérescence des bâtonnets.

Plus tard dans l'affection, une réduction du champ visuel périphérique se développe, entraînant finalement une perte de la vision centrale dans quelques cas.

Le taux de baisse d'acuité visuelle centrale dépend du gène qui est muté, du type de mutation et des différents facteurs modificateurs tels que des altérations génétiques et environnementales.

En fonction du mode de transmission, la baisse de vision centrale apparaît vers l'âge de 20 à 30 ans dans les formes liées au sexe, entre 20 et 40 ans dans les formes récessives autosomiques et vers l'âge de 60 ans dans les formes autosomiques dominantes.

Dans quelques cas particuliers tels que les RP sectorielles, l'acuité visuelle peut rester intacte.

Il est très important de noter que, outre l'addition de phénomènes de dégénérescence sous-jacente, d'autres causes de diminution de l'acuité visuelle centrale chez les patients atteints de RP peuvent exister potentiellement (par exemple œdème maculaire, membrane épirétinienne, cataracte postérieure sous-capsulaire). Dans ces cas, l'acuité visuelle peut s'améliorer avec certains traitements.

Parmi les complications éventuelles qui peuvent entraîner une diminution de l'acuité visuelle centrale chez les patients RP, il faut focaliser toute l'attention sur la survenue de l'œdème maculaire cystoïde (OMC).

Un OMC peut entraîner une baisse rapide d'acuité visuelle chez des patients présentant une bonne vision centrale malgré un champ visuel périphérique très anormal.

Rétinite pigmentaire et œdème maculaire

Épidémiologie et évolution spontanée

L'angiographie à la fluorescéine détecte la présence d'un OMC chez 10 à 20 % des patients RP (Fishman *et al.*, 1977 ; Pruett, 1983 ; Heckenlively, 1987) (5-7).

Les progrès dans l'imagerie *in vivo* telle que l'Optical Coherence Tomography (OCT) ont permis une détection plus rapide de l'OMC chez environ 20 à 50 % des patients RP, même lorsqu'il n'existe pas de diffusion angiographique (Hirakawa *et al.* 1999 ; Adackapara *et al.*, 2008 ; Hajali *et al.*, 2008) (8-10).

L'OMC peut se manifester à tous les stades de l'affection et peut être uni- ou bilatéral. Il est intéressant de noter que l'OMC semble moins fréquent dans les stades tardifs de cette pathologie dégénérative. Il n'y a pas de différence dans la prévalence de l'OMC entre les différents types de transmission héréditaire (autosomique dominante, récessive ou sporadique) (Hajali *et al.*, 2009) (11). Néanmoins, dans les formes liées au sexe, l'œdème maculaire cystoïde semble particulièrement rare.

Le taux élevé d'œdème maculaire qui peut être détecté par l'OCT montre l'importance de ce type d'investigation dans tous les cas où l'on note une baisse d'acuité visuelle chez un patient. (Les indications de traitement de l'œdème maculaire sont discutées plus loin.) Un autre point qui doit être souligné, en analysant les examens en OCT, est l'existence de corrélations imparfaites entre l'épaisseur rétinienne et l'acuité visuelle.

Physiopathologie

De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer l'origine de l'OMC dans diverses pathologies, y compris les tractions mécaniques sur l'interface vitréo-rétinienne (comme dans les membranes épirétiniennes ou les syndromes de traction vitréo-rétinienne), les toxicités rétinien-nes et la libération de facteurs pro-inflammatoires (cytokines comme dans les uvéites) ou de facteur pro-angiogéniques (comme chez les patients atteints de diabète ou d'occlusion veineuse).

Ces différents mécanismes sont impliqués dans une altération de la barrière hémato-rétinienne avec accumulation liquidienne essentiellement localisée dans la couche plexiforme externe et qui peut entraîner l'apparition d'un OMC.

D'autres facteurs, tels que le VEGF ou l'interleukin-6, semblent aussi jouer un rôle important dans l'apparition d'un OMC.

Actuellement, il n'y a pas de corrélations entre les mécanismes sous-jacents à la formation de l'OMC et la chronicité de cet OMC.

Dans la RP, l'origine de l'OMC reste mal connue. La possibilité d'un rôle physiopathologique de certains anticorps a été proposée en particulier anticorps rétiens, anhydrase carbonique et énolase (Heckenlively *et al.*, 1996) (12).

La perte de rétinoshisine, secondaire à l'atteinte des photorécepteurs, pourrait être considérée comme un mécanisme. D'autres auteurs ont proposé qu'une anomalie de la polarité de l'épithélium pigmentaire peut entraîner un défaut d'absorption de fluides dans la neuro-rétine externe (Cox *et al.*, 1988) (13).

D'autres études sont sans doute encore nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie de l'OMC chez les patients avec une RP.

Diagnostic clinique

En présence d'un patient RP qui se plaint d'une baisse d'acuité visuelle non expliquée par la formation d'une cataracte ni par la dégénérescence rétinienne, l'ophtalmologiste doit évidemment évoquer la présence d'un OMC.

Pour le diagnostic de cet OMC, un examen biomicroscopique de la région maculaire avec un verre de contact doit être évidemment effectué pour mettre en évidence l'épaississement du profil maculaire et la présence de cavités cystoïdes de tailles variables. La détection d'un œdème maculaire diffus est plus difficile.

Au cours de l'examen du fond d'œil, la hyaloïde postérieure et les vaisseaux rétiens doivent être examinés avec beaucoup de soin pour établir le diagnostic différentiel.

Le diagnostic et le suivi évolutif de l'œdème maculaire sont devenus plus faciles depuis l'introduction de l'OCT. Ce type d'imagerie est particulièrement utile pour faire la distinction entre l'évolution d'une RP comme pathologie dégénérative et la survenue d'un œdème maculaire. L'OCT permet une analyse précise de la surface vitéo-rétinienne et de l'épaisseur rétinienne.

L'analyse de l'évolution et de la progression de l'œdème maculaire peut, en outre, être pratiquée avec précision grâce à l'OCT, même si l'angiographie à la fluorescéine continue à être particulièrement utile et indispensable, dans tous les

cas où l'étiologie n'est pas encore complètement précisée.

Traitements

Actuellement, la thérapeutique médicamenteuse est la modalité essentielle de traitement pour l'OMC chez les patients RP.

L'utilisation d'inhibiteurs d'anhydrase carbonique par voie générale tels que l'acétazolamide (Diamox®) par voie orale ou de dorzolamide par voie topique sont actuellement les moyens essentiels de cette thérapie initiale.

Si l'œdème maculaire cystoïde reste réfractaire à l'acétazolamide, les injections intravitréennes de corticostéroïdes (acétonide de triamcinolone) pourront être envisagées.

Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont aussi été utilisées dans les cas de persistance de l'œdème maculaire cystoïde, après essai de traitement par acétazolamide oral (Melo *et al.*, 2007 ; Yuzbasioglu *et al.*, 2009) (14, 15), quoiqu'avec des résultats encore incertains.

Dans les cas d'OMC chronique et/ou réfractaire au traitement malgré des thérapies orales ou intravitréennes, une vitrectomie peut aussi être proposée mais son rôle n'est pas encore clairement démontré.

Les thérapies les plus efficaces actuellement sont les suivantes :

Acétazolamide par voie orale

L'acétazolamide par voie orale est considérée comme la médication de premier choix pour le traitement de l'OMC dans la RP (Fishman *et al.*, 1998 ; Chen *et al.*, 1990 ; Orzalesi *et al.*, 1993 ; Apushkin *et al.*, 2007) (16-19).

Différentes doses ont été suggérées et les recommandations habituelles vont de 250 à 500 mg par jour. L'utilisation quotidienne d'acétazolamide par voie orale entraîne une diminution de l'épaisseur maculaire rétinienne et permet la régression de l'OMC, bien visible en OCT, 7 à 15 jours après le début du traitement. S'il n'y a aucune diminution de l'épaisseur rétinienne après deux semaines, le patient peut être considéré comme non répondeur à ce traitement et celui-ci peut être arrêté.

Une amélioration de l'acuité visuelle et la disparition des métamorphopsies, en même temps que la normalisation du profil fovéal, peuvent être notées chez les patients qui répondent bien à ce traitement d'acétazolamide par voie orale. Il n'y a

pas de corrélation entre l'amélioration fonctionnelle et les modifications angiographiques. Une réapparition de l'OMC a souvent été décrite malgré la prolongation du traitement à l'acétazolamide par voie orale (Apushkin *et al.*, 2007) (19).

Le mécanisme par lequel l'acétazolamide oral exerce son effet sur l'OMC reste encore incertain (Cox *et al.*, 1998) (13).

Les inhibiteurs d'anhydrase carbonique par voie topique ont aussi été utilisés chez les patients RP, avec un taux plus faible d'effets secondaires généraux qu'avec l'acétazolamide par voie orale, mais aussi avec une efficacité moindre. Une étude a montré une amélioration fonctionnelle pendant le traitement chez 20 % des patients traités par acétazolamide par voie topique mais un effet rebond chez 30 % des patients (Grover *et al.*, 1997) (20).

Injection d'acétonide de triamcinolone (TA) par voie intravitréenne

L'injection de TA est une autre option thérapeutique pour le traitement de l'OMC chez les patients RP. L'effet thérapeutique est rapide et manifeste avec amélioration de l'acuité visuelle et normalisation du profil d'épaisseur maculaire (Sallum *et al.*, 2003 ; Saraiva *et al.*, 2003 ; Ozdemir *et al.*, 2005 ; Scorolli *et al.*, 2007) (21-24). Cette modalité thérapeutique est utilisée chez les patients qui ne répondent pas ou répondent seulement partiellement à l'acétazolamide par voie orale et aussi en cas de reprise évolutive.

L'effet de la triamcinolone par voie intravitréenne est souvent transitoire et peut entraîner une reprise évolutive qui s'accompagne parfois d'une baisse d'acuité visuelle plus accentuée que celle avant traitement (fig. 1). Un autre inconvénient

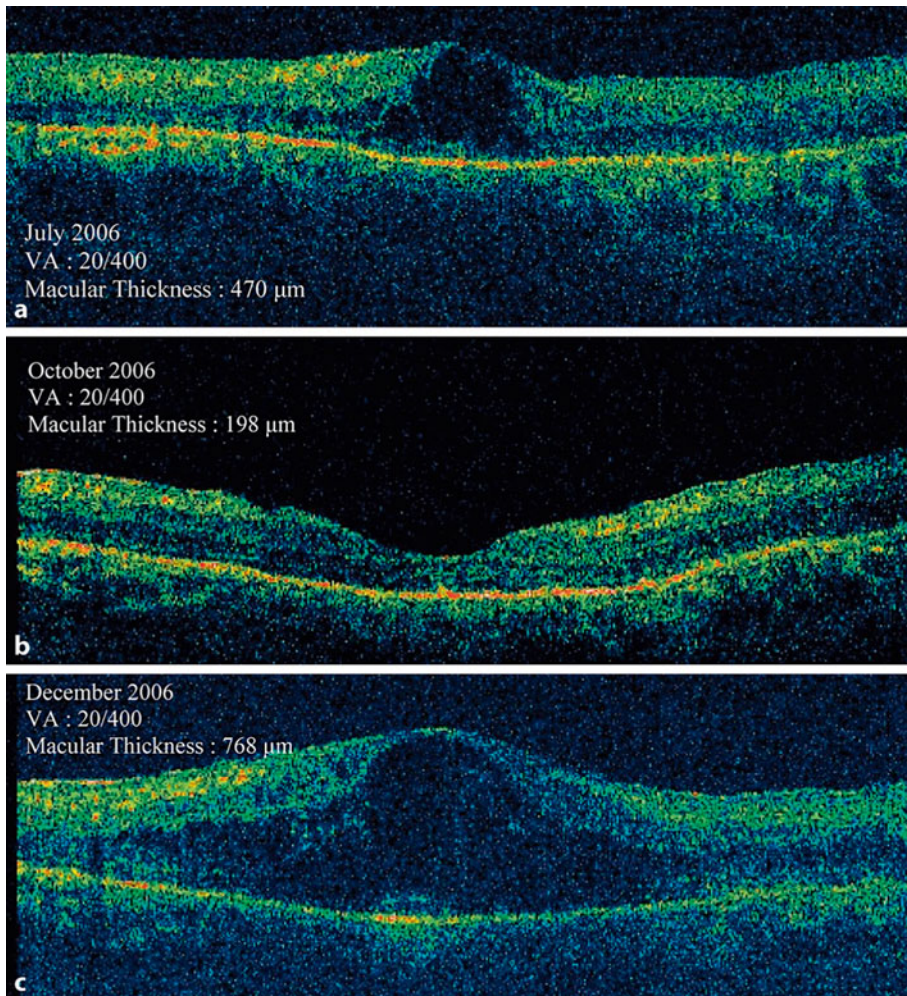


Fig. 1 – Examen OCT- Œdème maculaire secondaire à une RP. Avant (a) et après (b) injection intravitréenne de triamcinolone. Cinq mois après l'injection, on note (c) un effet rebond tout à fait caractéristique.

serait la nécessité d'injections réitérées, la progression de cataracte ou son développement et l'élévation de la pression intra-oculaire.

Chirurgie vitréo-rétinienne

Une seule étude a publié les résultats d'une chirurgie vitréo-rétinienne avec pelage de la membrane limitante interne au cours de RP associée à un œdème maculaire cystoïde ne répondant pas à l'acétazolamide.

Une série de douze yeux avec RP ont été opérés, en utilisant une coloration au vert d'indocyanine pour le pelage de la membrane limitante interne. Les résultats, après six mois de surveillance, ont mis en évidence une amélioration de l'acuité visuelle (meilleure acuité visuelle corrigée préopératoire : 20/115 ; meilleure acuité visuelle corrigée postopératoire : 20/45) ainsi qu'une diminution d'épaisseur maculaire (épaisseur fovéale préopératoire moyenne : 477 μm ; épaisseur fovéale postopératoire moyenne : 260 μm). Les mécanismes de cette action thérapeutique n'ont pas été nettement éclaircis (Garcia-Arumi *et al.*, 2003) (25).

Une autre expérience, personnelle, de chirurgie vitréo-rétinienne et de pelage de la membrane

limitante interne, sans coloration, chez des patients qui ne répondent plus aux thérapies médicales déjà évoquées, suggère que l'amélioration de vision et la réduction de l'œdème maculaire peuvent être obtenues chez tous les patients (fig. 2).

Des adhérences notables entre la membrane limitante interne et les tissus rétinienne ont été notées, pendant la chirurgie et dans tous les cas. D'une manière inattendue et bien que certains patients aient présenté un œdème maculaire récidivant, la fovea était épargnée.

Ceci ne permet pas encore d'être considéré comme une preuve d'efficacité, jusqu'à ce que des études comparatives soient conduites sur des séries plus importantes.

Comment et quand traiter

Le traitement de l'OMC chez les patients avec RP peut être différent selon la présentation clinique. Tous les cas d'OMC ne nécessitent pas forcément un traitement.

Par exemple, l'OMC sans manifestation clinique, bien qu'il soit détectable en OCT, ne nécessite au

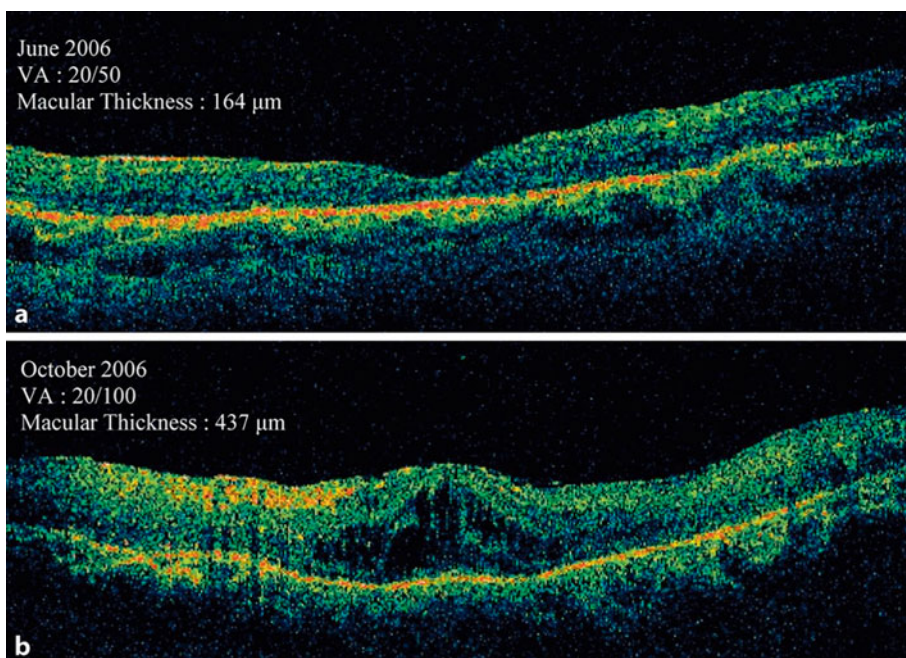


Fig. 2 – Examen en OCT – Œdème maculaire secondaire à une RP. Avant (a) et après (b) chirurgie vitréo-rétinienne avec pelage de la membrane limitante interne, acétazolamide par voie orale et injection de triamcinolone intravitréenne qui ont été utilisées avec des effets rebond. L'amélioration de l'acuité visuelle et la diminution de l'épaisseur maculaire ont été observées pendant 2 ans après la chirurgie sans traitement complémentaire.

début aucun traitement. Il est important de souligner qu'il n'y a pas toujours de corrélation entre l'épaisseur rétinienne et l'acuité visuelle.

La survenue d'un syndrome maculaire fonctionnel, accompagné par une baisse d'acuité visuelle est un signe essentiel avant de proposer une approche thérapeutique.

L'acétazolamide par voie orale, à la dose de 250 mg par jour, est recommandée comme traitement de première instance. L'OCT devrait être pratiquée deux semaines après l'introduction du traitement.

S'il n'y a pas de réduction d'épaisseur, le patient doit être considéré comme non répondeur aux inhibiteurs d'anhydrase carbonique et une dose de 500 mg par jour peut être utilisée.

Dans la plupart des cas, cependant, cet effet thérapeutique ne s'améliore pas. Lorsque l'acétazolamide par voie orale est contre-indiqué, l'administration de dorzolamide par voie topique peut être envisagée.

En deuxième option et seulement lorsque l'acuité visuelle est nettement diminuée, des injections sous-ténoniennes de TA peuvent être proposées. Le résultat peut être satisfaisant dans certains cas mais dans les cas contraires, une injection intravitréenne de TA pourrait être suggérée.

Les injections intravitréennes de TA ont un effet plus rapide et entraînent une récupération presque parfaite du profil fovéal dans la plupart des cas. La possibilité d'un effet rebond qui prend place approximativement trois mois après l'injection nécessite une attention toute particulière. En outre, la surveillance de la pression intra-oculaire est nécessaire chez ces patients qui, habituellement, répondent après des injections répétées de stéroïdes.

De plus, des injections plus fréquentes peuvent être nécessaires car l'efficacité et la durée de l'effet des stéroïdes tendent progressivement à diminuer.

Une troisième option thérapeutique chez les patients qui ont une détérioration fonctionnelle significative est représentée par la chirurgie vitréo-rétinienne avec pelage de la membrane limitante interne.

La chirurgie peut être difficile à effectuer car la membrane limitante interne est très adhérente dans ces cas. L'intervention doit rester aussi brève que possible pour éviter un phototraumatisme. L'efficacité à long terme de cette approche chirurgicale reste encore mal connue.

Chirurgie de la cataracte et de l'œdème maculaire dans les cas de RP

Une cataracte sous-capsulaire postérieure est souvent associée à la RP (Eshaghian *et al.*, 1880) (26). La chirurgie améliore l'acuité visuelle chez ces patients, même s'il persiste une altération du champ visuel.

Le taux d'opacification capsulaire est plus élevé chez les patients avec RP que chez les patients normaux et une contraction de la capsule antérieure est fréquente.

Le taux de survenue de l'aggravation de l'OMC après chirurgie de la cataracte par comparaison entre le profil préopératoire et postopératoire de la macula, n'a pas été encore clairement étudié (Jackson *et al.*, 2001) (27).

Rétinopathie associée au mélanome et au cancer

Les rétinopathies auto-immunes (RAI) sont un groupe d'affections caractérisées par une baisse d'acuité visuelle progressive aiguë ou subaiguë et sont considérées comme étant médiées par des anticorps spécifiques à des antigènes rétiniens (Adamus, 2000 ; Heckenlively *et al.*, 2000) (28, 29).

La prévalence des RAI est mal connue, quoique considérée comme relativement rare.

Ces affections sont caractérisées par des anomalies de l'électrorétinogramme (ERG) (à la fois bâtonnets-cônes et cônes-bâtonnets).

Les RAI comprennent *des syndromes paranéoplasiques*, un peu mieux étudiés que la rétinopathie associée au cancer et la rétinopathie associée au mélanome ainsi qu'un large groupe de RAI qui présentent des anomalies cliniques et immunologiques analogues mais sans cancer associé.

Ce dernier groupe est appelé les « rétinopathies auto-immunes non paranéoplastiques ». Cette affection avait été auparavant dénommée rétinopathie associée à récovérin (Witcup *et al.*, 1998) (30) ou les rétinopathies auto-immunes en l'absence de cancer (Mizener *et al.*, 1997) (31).

Certaines de ces affections présentent un œdème maculaire cystoïde comme signe majeur, qui semble être un facteur distinctif.

La rétinopathie associée au cancer, la rétinopathie associée au mélanome, les rétinopathies auto-immunes non paranéoplastiques associées

à un œdème maculaire cystoïde ont en commun certains signes cliniques, malgré le fait que l'on ne retrouve pas un tableau uniforme d'anticorps antirétiniens chez ces patients (Hooks *et al.*, 2001 ; Chan, 2003) (32, 33). Les patients peuvent avoir des activités anticorps variées et souvent multiples.

Les RP et les RAI ont des symptômes communs fréquents et de nombreux patients avec RAI peuvent avoir été initialement diagnostiqués comme des RP.

Le problème est compliqué par le fait que certains cas de RP peuvent développer une RAI secondaire avec une baisse rapide d'acuité visuelle et un œdème maculaire cystoïde sévère (Hajali *et al.*, 2009 ; Heckenlively *et al.*, 1985 ; Heckenlively *et al.*, 1999) (11, 34, 35).

90 % des patients avec RP et une maculopathie cystoïde ont des anticorps antirétiniens circulants, mis en évidence par analyse Western blot et comparés à 13 % des patients avec RP mais sans OMC, et 6 % des contrôles (Chant *et al.*, 1985) (36). Cependant, il reste à préciser si la présence de ces anticorps antirétiniens est effectivement la cause réelle de l'aggravation de la RP.

Le *tableau commun initial* des patients avec RAI comporte un début rapide avec photopsies, suivie par une cécité nocturne des scotomes et une altération du champ visuel. Certains patients développent aussi une diminution de la vision centrale.

Assez fréquemment, les patients avec rétino-pathie auto-immune non paranéoplastique ont un œdème maculaire cystoïde accentué. Le tableau peut être asymétrique entre les deux yeux et les patients ont souvent des antécédents familiaux d'affections auto-immunes.

Un *ERG standard* mettra en évidence les réponses anormales. Certains patients ont des ondes négatives consistant en une onde a qui ne retourne pas au point isoélectrique au cours de tests ERG adaptation nocturne-flash. Le champ visuel kinétique est meilleur en mesurant les pertes périphériques ou les scotomes, l'élargissement de la tache aveugle ou la perte péricentrale.

Bien que l'*OCT* mette en évidence les espaces intrarétiniens cystoïdes ou même des espaces pseudo-schisis, la plupart de ces cas n'ont pas de diffusion sur l'angiographie à la fluorescéine, et les altérations maculaires des RAI peuvent apparaître comme une forme de schisis dégénératif.

La rareté des RAI et la difficulté d'établir fermement le diagnostic ont limité les investigations thérapeutiques. Il n'existe *pas de traitement*

spécifique pour la rétino-pathie auto-immune qui ait pu être suggéré au cours des dernières années.

Une immunosuppression, utilisant des corticostéroïdes par voie orale ou par voie intraveineuse, a mis en évidence des résultats variables. En général, des traitements courts de stéroïdes, restent inefficaces.

Dans une série de 30 patients, des auteurs ont rapporté leur expérience en utilisant une immunosuppression pour traiter une RAI. En revanche, un traitement à long terme par immunosuppression a entraîné une amélioration clinique dans tout le sous-groupe de RAI. Le groupe qui répondait le mieux était la rétino-pathie associée au cancer et la plus mauvaise était la rétino-pathie auto-immune non paranéoplastique.

Des injections sous-ténoïennes de méthylprednisolone ont aussi été proposées (Ferreira *et al.*, 2009) (37).

Références

1. Sahel JA, Mohand-Said S, Leveillard T, *et al.* (2001) Rod-cone interdependence: implications for therapy of photoreceptor cell diseases. *Prog Brain Res* 131: 649-61
2. Travis GH (1998) Mechanisms of cell death in the inherited retinal degenerations. *Am J Hum Genet* 62: 503-8
3. Mohand-Said S, Hicks D, Dreyfus H, Sahel JA (2000) Selective transplantation of rods delays cone loss in a retinitis pigmentosa model. *Arch Ophthalmol* 118: 807-11
4. Leveillard T, Mohand-Said S, Lorentz O, *et al.* (2004) Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet* 36: 755-9
5. Fishman GA, Fishman M, Maggiano J (1977) Macular lesions associated with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 95: 798-803
6. Pruett RC (1983) Retinitis pigmentosa: clinical observations and correlations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 81: 693-735
7. Heckenlively JR (1987) RP cone-rod degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 85: 438-70
8. Hirakawa H, Iijima H, Gohdo T, Tsukahara S (1999) Optical coherence tomography of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 128: 185-91
9. Adackapara CA, Sunness JS, Dibernardo CW, *et al.* (2008) Prevalence of cystoid macular edema and stability in oct retinal thickness in eyes with retinitis pigmentosa during a 48-week lutein trial. *Retina* 28: 103-10
10. Hajali M, Fishman GA, Anderson RJ (2008) The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 92: 1065-8
11. Hajali M, Fishman GA (2009) The prevalence of cystoid macular oedema on optical coherence tomography in retinitis pigmentosa patients without cystic changes on fundus examination. *Eye* 23: 915-9
12. Heckenlively JR, Aptsiauri N, Nusinowitz S, *et al.* (1996) Investigations of antiretinal antibodies in pigmentary retinopathy and other retinal degenerations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 94: 179-200; discussion 200-6

13. Cox SN, Hay E, Bird AC (1988) Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 106: 1190-5
14. Melo GB, Farah ME, Aggio FB (2007) Intravitreal injection of bevacizumab for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol Scand* 85: 461-3
15. Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, *et al.* (2009) Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in retinitis pigmentosa. *Curr Eye Res* 34: 231-7
16. Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, *et al.* (1989) Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 107: 1445-52
17. Chen JC, Fitzke FW, Bird AC (1990) Long-term effect of acetazolamide in a patient with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 1914-8
18. Orzalesi N, Pierrotet C, Porta A, Aschero M (1993) Long-term treatment of retinitis pigmentosa with acetazolamide. A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231: 254-6
19. Apushkin MA, Fishman GA, Grover S, Janowicz MJ (2007) Rebound of cystoid macular edema with continued use of acetazolamide in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 27: 1112-8
20. Grover S, Fishman GA, Fiscella RG, Adelman AE (1997) Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 17: 222-31
21. Sallum JM, Farah ME, Saraiva VS (2003) Treatment of cystoid macular edema related to retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone acetonide: case report. *Adv Exp Med Biol* 533: 79-81
22. Saraiva VS, Sallum JM, Farah ME (2003) Treatment of cystoid macular edema related to retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 34: 398-400
23. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S (2005) Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol Scand* 83: 248-51
24. Scorolli L, Morara M, Meduri A, *et al.* (2007) Treatment of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa with intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 125: 759-64
25. Garcia-Arumi J, Martinez V, Sararols L, Corcostegui B (2003) Vitreoretinal surgery for cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 110: 1164-9
26. Eshaghian J, Rafferty NS, Goossens W (1980) Ultrastructure of human cataract in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 98: 2227-30
27. Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, *et al.* (2001) Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 85: 936-8
28. Adamus G (2000) Antirecoverin antibodies and autoimmune retinopathy. *Arch Ophthalmol* 118: 1577-8
29. Heckenlively JR, Fawzi AA, Oversier J, *et al.* (2000) Autoimmune retinopathy: patients with antirecoverin immunoreactivity and panretinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 118: 1525-33
30. Whitcup SM, Vistica BP, Milam AH, *et al.* (1998) Recoverin-associated retinopathy: a clinically and immunologically distinctive disease. *Am J Ophthalmol* 126: 230-7
31. Mizener JB, Kimura AE, Adamus G, *et al.* (1997) Autoimmune retinopathy in the absence of cancer. *Am J Ophthalmol* 123: 607-18
32. Hooks JJ, Tso MO, Detrick B (2001) Retinopathies associated with antiretinal antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 8: 853-8
33. Chan JW (2003) Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol* 48: 12-38
34. Heckenlively JR, Solish AM, Chant SM, Meyers-Elliott RH (1985) Autoimmunity in hereditary retinal degenerations. II. Clinical studies: antiretinal antibodies and fluorescein angiogram findings. *Br J Ophthalmol* 69: 758-64
35. Heckenlively JR, Jordan BL, Aptsiauri N (1999) Association of antiretinal antibodies and cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 127: 565-73
36. Chant SM, Heckenlively J, Meyers-Elliott RH (1985) Autoimmunity in hereditary retinal degeneration. I. Basic studies. *Br J Ophthalmol* 69: 19-24
37. Ferreyra HA, Jayasundera T, Khan NW, *et al.* (2009) Management of autoimmune retinopathies with immunosuppression. *Arch Ophthalmol* 127: 390-7

Œdème maculaire d'origine choroïdienne

Gisèle Soubrane

Chapitre 11

RÉSUMÉ

L'œdème maculaire est le plus souvent défini cliniquement comme une accumulation de fluide séreux à l'intérieur de la rétine sensorielle avec augmentation d'épaisseur de la rétine centrale. Au cours de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, exsudative, les diffusions des fluides à partir des néovaisseaux choroïdiens peuvent être à l'origine d'un œdème maculaire. La perméabilité anormale des néovaisseaux et la réaction inflammatoire sont les mécanismes essentiels qui interviennent dans l'accumulation de fluides qui se produit et s'étend à toutes les couches rétinienne.

L'œdème maculaire cystoïde est plus souvent associé à la présence de néovaisseaux choroïdiens sous-

épithéliaux de type occulte plutôt qu'à des néovaisseaux pré-épithéliaux de type classique (« classic »).

La présence simultanée de néovaisseaux choroïdiens et d'œdème maculaire implique l'existence de nombreux dysfonctionnements cellulaires et d'altérations métaboliques. Les diffusions, à partir de néovaisseaux choroïdiens, sont essentiellement liées au VEGF et peuvent entraîner une importante accumulation de fluides sous la rétine neurosensorielle. Il est vraisemblable que les étapes essentielles surviennent avant l'augmentation d'expression du VEGF et sont soit initiées, soit facilitées par les cytokines qui agissent normalement pour contrebalancer l'ensemble des effets des VEGF et qui, dans des circonstances pathologiques peuvent, soit contredire, soit servir à amplifier le processus.

* * *

Définition

La dégénérescence maculaire liée à l'âge ou DMLA est le résultat de l'atteinte d'une triade constituée par la choriocapillaire, l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs. La rétine neurosensorielle n'est que partiellement atteinte et des mécanismes supplémentaires sont donc nécessaires pour le développement d'un œdème à l'intérieur des couches rétinienne.

La maculopathie liée à l'âge ou MLA est le stade clinique initial (d'atteinte de l'épithélium pigmentaire) et débute avec les drusen de différents types et des altérations de l'épithélium pigmentaire (EP) ou des plages d'atrophie.

La maculopathie liée à l'âge peut s'aggraver et évoluer vers un stade plus avancé qui porte alors

le nom de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

La forme atrophique ou forme « sèche » de dégénérescence maculaire ne comporte habituellement pas d'œdème maculaire.

La forme exsudative est due à la prolifération d'une néovascularisation choroïdienne qui entraîne un décollement séreux de la rétine neurosensorielle, d'évolution prolongée, avec développement possible d'un œdème maculaire cystoïde.

L'œdème maculaire est le plus souvent défini cliniquement comme l'accumulation de fluides séreux au sein de la rétine sensorielle avec augmentation d'épaisseur de la rétine centrale. Dans la DMLA exsudative, les diffusions de fluides à partir des néovaisseaux choroïdiens peuvent être

à l'origine de l'œdème maculaire. Leur perméabilité anormale et les réactions inflammatoires associées sont des mécanismes qui interviennent dans cette accumulation de fluides.

La présence d'un œdème maculaire cystoïde est relativement plus fréquente si le décollement séreux rétinien évolue d'une manière prolongée et si la membrane néovasculaire choroïdienne s'est étendue à l'ensemble de la région rétrofovéale. En outre, dans les cas de décollement prolongé, les capillaires rétiens sont altérés et contribuent aux diffusions du colorant dans le compartiment extracellulaire de la rétine.

Physiopathologie.

Théories de l'œdème maculaire dans la DMLA

Les néovaisseaux choroïdiens sont donc d'origine choroïdienne et présentent la même structure histologique que la choriocapillaire. Ainsi, au cours des situations pathologiques, ils vont entraîner une exsudation dans l'espace sous-rétinien. L'altération secondaire des couches externes de la rétine détermine l'altération des tissus sus- et sous-jacents.

Différents médiateurs de l'inflammation et des cellules inflammatoires, qui sécrètent de nombreuses cytokines telles que des facteurs de perméabilité vasculaire sont en outre présents au site de ce stimulus angiogénique et interagissent comme une chaîne complexe de réactions (qui n'est d'ailleurs pas complètement connue).

Composantes cellulaires

Choriocapillaire

La choriocapillaire est l'élément essentiel dans le développement des néovaisseaux et elle est impliquée, à un moindre degré, dans les altérations vasculaires rétinienne.

Du fait de la présence de fenestrations en face de la membrane de Bruch (Burns *et al.*, 1986) (1), ces capillaires diffusent plus de composantes plasmatiques et même de grosses molécules protéiques (Connolly *et al.*, 1989) (2). En outre, le flux choroïdien particulièrement rapide, facilite les échanges métaboliques et maintient un haut gradient de concentration à travers les parois vasculaires.

Avec l'avancée en âge, il existe une perte progressive des éléments vasculaires choroïdiens et une diminution progressive de la choroïde (de 200 μm à la naissance jusqu'à 80 μm à l'âge de 90 ans) (Ramrattan *et al.*, 1994) (3). De nombreuses publications ont démontré une diminution liée à l'âge de la densité et du calibre de la lumière vasculaire dans les vaisseaux de la choriocapillaire (Starks, 1976 ; Bird *et al.*, 1990 ; Olver *et al.*, 1990) (4-6).

La diminution de densité et de dimension du lit capillaire choroïdien (et, de ce fait, de la rapidité du flux sanguin) ont entraîné globalement une diminution des fluides et du support métabolique, vers les photorécepteurs. Cependant, peu de variations liées à l'âge des capacités de diffusion à partir de la choriocapillaire ont été décrites.

Membrane de Bruch

La membrane de Bruch sus-jacente a une conductivité hydraulique qui diminue avec l'âge (Fischer, 1987) (7) et dont les variations peuvent être plus marquées dans la région maculaire qu'en la périphérie (Moore *et al.*, 1995) (8). Les dépôts de matériel sous la surface basale de l'épithélium pigmentaire résultent du « turnover » métabolique d'acides gras polyinsaturés, à partir des membranes des segments externes des photorécepteurs et contribuent de ce fait à l'épaississement de la membrane de Bruch.

Avec l'âge, l'accumulation de dépôts lipidiques augmente d'une manière exponentielle. Ces altérations sont plus marquées dans la macula qu'en périphérie (Holtz *et al.*, 1994) (9).

Bien que l'on ait découvert, au niveau de la membrane de Bruch, des acides gras neutres (Sheraidah *et al.*, 1993) (10), la classe prédominante de lipides est constituée de phospholipides (Pauleikoff *et al.*, 1992) (11). Les dépôts de lipides de la membrane de Bruch vont limiter la diffusion d'oxygène et de métabolites.

La réduction de conductivité hydraulique de la membrane de Bruch peut être impliquée dans l'accumulation de fluides, pour entraîner l'apparition d'un décollement de l'épithélium pigmentaire. Les cellules de l'épithélium pigmentaire ont pour rôle, normalement, de pomper les fluides vers l'extérieur et vers la choroïde à travers la membrane de Bruch.

Dans la DMLA, la membrane de Bruch devient hydrophobique du fait de l'accumulation des lipides (Curcio *et al.*, 2001) (12). Les fluides ainsi bloqués vont s'étaler sous la rétinio-sensorielle

puis se collecter dans des espaces cystoïdes. L'impédance des échanges métaboliques entre la choroïde et l'épithélium pigmentaire à travers la membrane de Bruch (Löffler et Lee, 1986) (13) peut aussi compromettre la fonction des photorécepteurs et éventuellement entraîner des morts cellulaires.

Les photorécepteurs

Les photorécepteurs dépendent de l'EP pour le renouvellement des segments externes et de la choriocapillaire pour les nutriments et l'élimination des produits de déchet.

Une diminution liée à l'âge dans la diffusion d'oxygène ou de métabolites aux photorécepteurs dans la région maculaire a été suggérée comme l'élément essentiel de l'initiation de mécanismes compensatoires qui vont conduire à la formation des néovaisseaux de la DMLA.

Parmi les cellules rétinienne, les photorécepteurs sont particulièrement exposés au stress lumineux et sont les cellules les plus fragiles face aux stress environnementaux ou génétiques. Par ailleurs, les photorécepteurs ont développé d'importants mécanismes de protection. Les bâtonnets sont plus vulnérables que les cônes, à la sénescence.

La membrane limitante externe n'est pas une vraie membrane mais elle est composée de complexes jonctionnels, reliant les cellules de Müller aux segments internes des photorécepteurs. Cette barrière peut limiter partiellement les mouvements de larges molécules et bloquer les protéines de l'espace extracellulaire.

Barrière hémato-rétinienne externe et EP

Les rôles physiologiques de l'EP sont nombreux, en particulier lors des mouvements de fluides.

Les cellules de l'épithélium pigmentaire sont unies, près de leur versant apical, par des jonctions étanches (*tight junctions*), formées par des molécules transmembranaires. La partie externe de la barrière hémato-rétinienne bloque, dans les conditions normales, le passage libre de l'eau, des ions et des protéines et entraîne une régulation de l'environnement des cellules rétinienne. La possibilité pour l'épithélium pigmentaire d'un transport de l'eau par des mécanismes actifs est particulièrement importante. L'épithélium pigmentaire normal transporte donc les protéines et permet la résorption des fluides.

Des mécanismes passifs, tels que la pression osmotique puis la pression hydrostatique, interviennent aussi pour entraîner des mouvements d'élimination de l'eau, hors de l'espace sous-rétinien vers la choroïde. Dans la DMLA, une importante quantité de protéines diffuse à travers les parois des néovaisseaux immatures. Cela entraîne une augmentation de la pression oncotique dans les tissus, diminue la résorption des fluides, depuis les tissus vers le compartiment plasmatique et entraîne donc une accumulation d'eau dans les espaces extracellulaires de voisinage, ce qui entraîne l'œdème extracellulaire.

Les protéines qui ont diffusé dans les tissus rétinien vont rester sur place et diffusent seulement en petite quantité vers la cavité vitréenne ou vers l'espace sous-rétinien. Néanmoins, cette quantité de protéines va être remplacée par des diffusions constantes provenant des néovaisseaux choroidiens et sont ainsi responsables du développement éventuel d'un œdème maculaire. En outre, les protéines persistantes au sein de la rétine vont aussi être retenues par osmose. Ce mécanisme aggrave encore l'œdème maculaire lié à l'altération de la barrière hémato-oculaire externe.

Les altérations de la matrice extracellulaire affectent ou entraînent l'apparition d'un œdème maculaire. Les métalloprotéinases de la matrice entraînent une dégradation et une modulation de cette matrice extracellulaire.

La rupture et le dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne entraînent des modifications de la résistance des cellules endothéliales. Les mouvements des fluides sont ainsi profondément altérés au cours de la DMLA néovasculaire.

Métabolisme des cellules de l'EP

La machinerie enzymatique de l'épithélium pigmentaire assume un grand nombre de fonctions, y compris des fonctions de transport membranaire, de digestion des produits de déchet et d'élaboration des facteurs de croissance.

L'épithélium pigmentaire assume le renouvellement des segments externes des photorécepteurs. Ce processus de phagocytose est responsable des corps résiduels qui persistent à l'intérieur des cellules et du dépôt de lipides dans la membrane de Bruch.

L'épithélium pigmentaire exprime par constitution le VEGF pour le maintien de la choriocapillaire. Le VEGF est aussi un médiateur majeur au

cours de la DMLA par rapport à la formation et à la prolifération de néovaisseaux (Lopez *et al.*, 1996) (14). L'épithélium pigmentaire participe aussi au trafic neuronal, à la protection neuronale et aux facteurs anti-angiogéniques (PEDF) (Imai *et al.*, 2005) (15).

La présence de macrophages dans la membrane de Bruch a aussi été impliquée dans la synthèse du VEGF puisque la présence de macrophages activés a été reconnue depuis longtemps comme un stimulant des facteurs de croissance des vaisseaux (Killingsworth *et al.*, 1990) (16).

Vitré

Le développement d'un œdème maculaire peut être corrélé avec la présence d'une hyaloïde postérieure adhérente, comme cela a été suggéré dans de nombreuses publications au sujet de l'œdème maculaire diabétique. De même, la traction sur la hyaloïde postérieure a été impliquée dans l'augmentation et, peut-être même, dans la survenue de néovaisseaux (Robison *et al.*, 2009) (17) ainsi que de l'œdème maculaire secondaire. Les tractions vitréo-maculaires résultant d'un décollement postérieur du vitré, incomplet ou anormal, pourraient jouer un rôle dans la pathogénie des différentes formes de DMLA exsudative, associées aux autres mécanismes responsables.

Il est probable que les mécanismes pathogéniques fondamentaux de l'apparition de la DMLA ont déjà débuté lorsque les forces de traction commencent à intervenir. L'adhésion hyaloïdienne à la macula est associée à la DMLA et cause fréquemment des tractions vitréo-maculaires dans les yeux déjà porteurs de néovaisseaux.

Comme cela a été démontré en OCT, il existe cliniquement une forte coïncidence entre les tractions vitréo-maculaires et l'existence de néovaisseaux dans un grand nombre de cas. La zone d'adhésion hyaloïdienne est considérée comme concentrique à la zone du complexe néovasculaire dans de nombreux cas (Mojana *et al.*, 2008 ; Lee *et al.*, 2009) (18, 19). En outre, les tractions vitréo-maculaires semblent être associées avec la sévérité de la DMLA.

Le concept de la pathologie de la DMLA devrait être élargi pour inclure l'influence et le rôle du vitré (Schulze *et al.*, 2008) (20). Une adhérence persistante du cortex vitréen postérieur à la région maculaire serait probablement un facteur de risque supplémentaire de développement

d'une DMLA exsudative (Lee *et al.*, 2009) (19), à travers le rôle des tractions vitréo-rétiniennes qui induisent une inflammation chronique de faible intensité, ainsi qu'en maintenant l'exposition de la macula aux cytokines ou aux radicaux libres présents dans le gel vitréen, ou encore en interférant sur l'oxygénation transvitreuse et la nutrition de la macula (Krebs *et al.*, 2007) (21).

VEGF

Le VEGF est un médiateur important de prolifération des néovaisseaux par son activité mitogène sélective, mais il est aussi un facteur de survie des cellules endothéliales et de maintien de l'intégrité des vaisseaux.

Le VEGF est impliqué dans de nombreux processus pathologiques oculaires tels que la néovascularisation ou le développement de l'œdème maculaire.

Le VEGF est exprimé essentiellement dans les cellules endothéliales mais aussi dans les péricytes, les monocytes et les cellules neurales. Ces effets démarrent lorsque le VEGF se lie à ses récepteurs sur les cellules endothéliales vasculaires. Les études biologiques et cliniques ont montré qu'il existait une expression de VEGF sur les cellules endothéliales choroïdiennes des néovaisseaux et sur la synthèse de VEGF par les cellules de l'épithélium pigmentaire (Lopez *et al.*, 1996) (14).

De plus, les yeux avec une DMLA présentent aussi une expression de VEGF sur les photorécepteurs en regard des néovaisseaux choroïdiens. Dans les néovaisseaux choroïdiens induits expérimentalement, une augmentation d'expression de VEGF a été détectée avec infiltration de macrophages dans les cellules de l'EP et dans les cellules de Müller (Kliffen *et al.*, 1997) (22).

L'expression de VEGF *in vitro*, dans les cellules de l'épithélium pigmentaire, entraîne une angiogenèse choroïdienne expérimentale.

L'ischémie vasculaire est l'un des mécanismes majeurs qui induisent la synthèse de VEGF et sa libération. Une augmentation d'expression de VEGF dans les NVC soutient l'hypothèse controversée que l'hypoxie tissulaire pourrait être un facteur de cette altération, puisque l'hypoxie stimule l'expression de VEGF dans l'épithélium pigmentaire.

Des modifications liées à l'âge de la membrane de Bruch peuvent aussi limiter la diffusion d'oxygène et, de ce fait, créer un environnement ischémique.

Les cellules de l'épithélium pigmentaire en regard des drusen semblent être particulièrement ischémiques (Pauleikhoff *et al.*, 1999) (23). L'exposition quotidienne des lipides au niveau des segments externes des photorécepteurs permet le maintien d'une sécrétion permanente de VEGF par les cellules de l'épithélium pigmentaire.

Cela soulève la possibilité qu'une exposition anormale au dommage oxydatif puisse entraîner une sécrétion anormale de VEGF par les cellules de l'épithélium pigmentaire. Les radicaux oxygénés et les lipides peroxydés augmentent la production de VEGF (Monte *et al.*, 1997 ; Kuroki *et al.*, 1996) (24, 25), ce qui est impliqué dans le soutien aux cellules vasculaires endothéliales.

Le VEGF entraîne une hyperperméabilité vasculaire qui est médiée par les leucocytes. Cela entraîne l'ouverture des jonctions interendothéliales. L'augmentation du stress oxydatif va induire une inflammation tissulaire.

Cette inflammation provoque une rupture de la barrière hémato-oculaire liée ou médiée par le VEGF, à travers une liaison aux leucocytes et en augmentant leur recrutement au site de l'inflammation.

Les cellules impliquées dans la pathogénie de la DMLA et de l'œdème maculaire sont des macrophages et des leucocytes qui présentent des récepteurs aux VEGF. Ces cellules inflammatoires peuvent aussi produire et libérer des cytokines (Penfold *et al.*, 1986) (26).

Tableaux cliniques

L'accumulation de fluides séreux dans la rétine survient dans toutes les couches :

- sous l'épithélium pigmentaire entraînant un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) ou
- sous la rétine sensorielle, entraînant une accumulation du liquide sous-rétinien ou un décollement séreux de la rétine sensorielle ;
- à l'intérieur de la rétine entre la membrane limitante interne et la bande de l'épithélium pigmentaire.

Il peut s'agir d'accumulations liquidiennes, diffuses ou organisées (cavités cystoïdes, de localisation, d'importance et de dimension variées). Ces diverses modifications sont facilement identifiables et quantifiables sur l'OCT.

L'œdème maculaire cystoïde est plus souvent associé avec des néovaisseaux sous-épithéliaux

de type occulte qu'avec des néovaisseaux pré-épithéliaux de type classique.

La survenue de l'œdème maculaire est probablement liée à une progression lente de ces néovaisseaux, à des diffusions constantes à travers leurs fenestrations et à leur localisation habituellement rétrofovéale. Le fluide séreux provenant de la choriocapillaire et des néovaisseaux choroidiens (et, dans quelques cas, d'un plexus anastomotique aux capillaires rétiniens) s'étend latéralement et s'accumule dans la couche nucléaire interne et dans la couche plexiforme externe. L'extension vers les vastes espaces intercellulaires dans la couche plexiforme externe et la couche de Henlé entraîne l'aspect biomicroscopique et l'aspect angiographique, caractéristiques de l'œdème maculaire cystoïde (Gass, 1997) (27).

Les conséquences fonctionnelles de l'œdème maculaire associé aux NVC n'ont jamais été précisément mesurées. Il est relativement difficile de le faire puisque la localisation, l'étendue et l'activité des NVC fovéaux sont responsables d'une manière prédominante de la dégradation visuelle. Des controverses existent encore concernant l'apparition et l'évolution de cet œdème maculaire cystoïde précoce (Soubrane *et al.*, 1988) (28), ou relativement tardive (Bressler *et al.*, 1991) (29).

Biomicroscopie

L'examen biomicroscopique, avec un verre de contact, est une des deux méthodes permettant d'identifier cliniquement les espaces clairs, optiquement vides et localisés à l'endroit d'une discrète élévation neurosensorielle de la rétine. L'utilisation de la lampe à fente avec un angle de 10° permet d'en améliorer la visualisation.

Les néovaisseaux occultes sous-épithéliaux sont toujours associés à un décollement de l'épithélium pigmentaire et, dans quelques cas, peuvent être entourés par une couronne d'exsudats lipidiques.

Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine est la méthode la plus utilisée pour identifier l'œdème maculaire malgré le fait qu'il ne contraste pas clairement sur l'hyperfluorescence de l'affection essentielle (fig. 1). Ainsi toutes les images utilisées ont apporté quelques informations complémentaires sur l'existence de l'œdème maculaire.

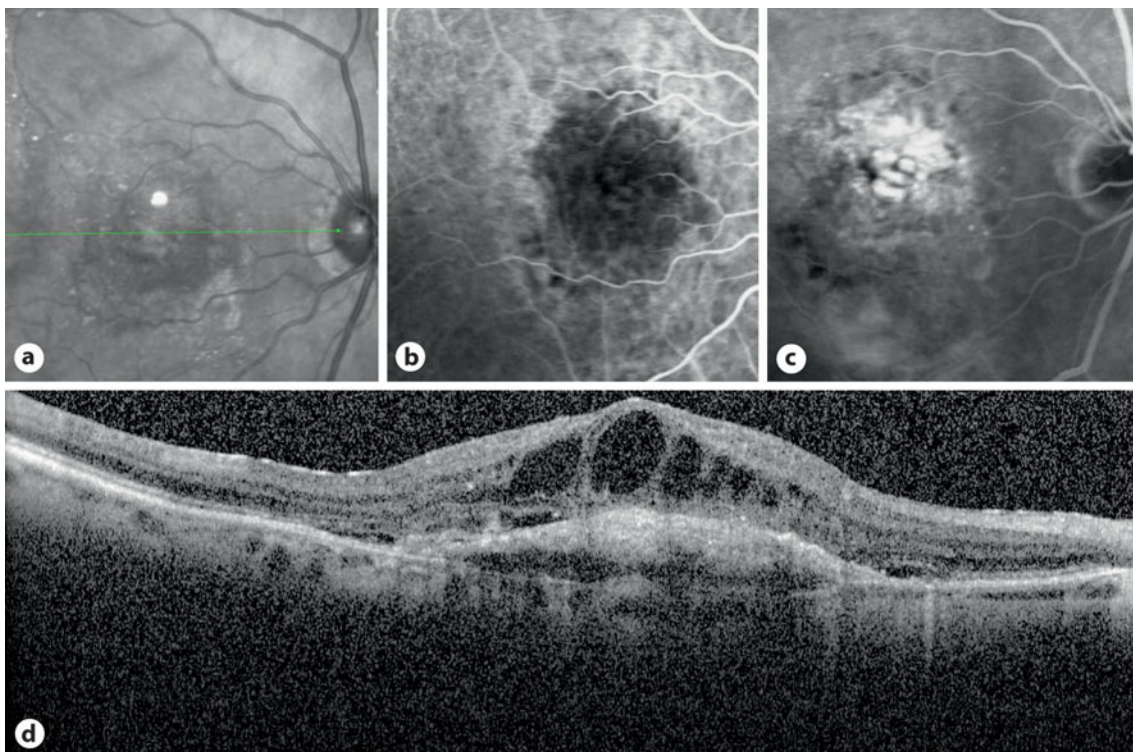


Fig. 1 – Œdème maculaire cystoïde : NVC occultes sous-épithéliaux et évolués.

a. Cliché en lumière verte.

b. Angiographie à la fluorescéine, phase précoce : une zone centrale de 3 diamètres papillaires apparaît sombre.

c. Angiographie à la fluorescéine, phase tardive : la zone centrale devient fortement hyperfluorescente avec au moins 4 vastes cavités cystoïdes centrales visibles distinctement.

d. SD-OCT (Spectralis[®]) : cavités multiples et nombreuses occupant l'ensemble de l'épaisseur de la rétino-sensorielle. Notez la persistance de quelques piliers de cellules de Müller. Les couches rétinienne externes sont modifiées par l'existence d'un fuseau hyper réfléchif correspondant à la membrane fibrovasculaire. La membrane limitante externe et l'interface entre les articles internes/articles externes ne sont plus décelables. Notez que le DEP fibrovasculaire est partiellement organisé.

Les clichés monochromatiques, pris avant injection de fluorescéine, sont utiles, particulièrement *en lumière bleue*, car ils permettent la visualisation des cavités cystoïdes au sein du pigment xanthophylle. Les cavités centrales compriment la région fovéale, en particulier les fibres de Henlé qui contiennent une forte concentration de pigment jaune xanthophylle, qui est rendu bien visible par la lumière bleue.

Les néovaisseaux choroïdiens pré-épithéliaux classiques entraînent une zone bien délimitée, bien visible, d'hyperfluorescence qui peut parfois être visible dès les phases précoces de l'angiogramme (Fine *et al.*, 1986 ; Coscas, 1991 ; Soubrane, 2007) (30-32).

À la phase précoce, la fluorescéine peut parfois perfuser un réseau capillaire profond, bien délimité, de néovaisseaux, qui est très évocateur même s'il n'est pas indispensable au diagnostic.

Au cours de phase moyenne et tardive, cette hyperfluorescence initiale augmente en intensité et s'étend au-delà des limites du fait des diffusions (*leakage*).

Le signe caractéristique des NVC pré-épithéliaux est cette diffusion tardive du colorant au-delà des limites initiales de la zone de néovaisseaux et de la zone d'hyperfluorescence notée au stade initial de la séquence (Bressler *et al.*, 2006) (33). La fluorescéine peut s'accumuler (*pooling*) dans le liquide sous-rétinien, cachant alors progressivement les néovaisseaux, qui seront mieux visibles sur des images en paires stéréoscopiques.

Les NVC sous-épithéliaux dits occultes en fluorescéine (parfois désignés par le terme américain de *late leakage of undetermined source*) sont caractérisés par des diffusions choroïdiennes tardives, dans une zone au sein de laquelle on ne discerne pas clairement le réseau des néovaisseaux eux-mêmes.

Ce tableau clinique peut se présenter comme une hyperfluorescence ponctuée avec accumulation progressive du colorant dans l'espace sous-rétinien, en regard de la lésion. Habituellement, les limites de ce type de NVC ne peuvent pas être déterminées précisément et sont difficiles à analyser (fig. 1).

Cette zone « mal définie » d'hyperfluorescence profonde est associée à des petits points de diffusion localisés. Cette hyperfluorescence précoce limitée ou même absente sera progressivement remplacée par des diffusions provenant de ces zones profondes mal délimitées.

Cette diffusion ne deviendra visible que sur les phases tardives de l'angiogramme (Soubrane *et al.*, 1990 ; Bressler *et al.*, 1992) (34, 35).

L'aspect angiographique des néovaisseaux sous-épithéliaux dépend certes de la localisation, de la densité et de la maturité des néovaisseaux mais aussi de l'association à un DEP vascularisé qui est constant, quel que soit son degré (Coscas, 2009) (36).

Le tableau de néovaisseaux sous-épithéliaux occultes avait été défini comme un « DEP fibrovasculaire » (Macular Photo coagulation Study Group, 1991) (36). Du fait des progrès de l'imagerie, il est maintenant identifié comme un stade plus évolué dans l'évolution spontanée des néovaisseaux occultes sous-épithéliaux (Soubrane, 2007) (32).

À la phase tardive, l'hyperfluorescence des espaces cystoïdes se superpose sur la fluorescence irrégulière profonde liée à la présence des néovaisseaux.

L'analyse précise de ces phases, moyenne et tardive, devient nécessaire pour délimiter et reconnaître chacune de ces composantes.

Les cavités cystoïdes sont habituellement bien visibles dans la zone centrale vasculaire mais peuvent être difficiles à identifier lorsque les diffusions deviennent importantes. Une vaste cavité cystoïde centrale peut être la cause d'une zone d'hyperfluorescence accentuée sur l'angiographie même si l'épithélium pigmentaire n'est pas altéré.

En outre, le décollement de l'épithélium pigmentaire peut devenir évident au fur et à mesure de l'exsudation créée par la prolifération des néovaisseaux occultes sous-épithéliaux (Gass, 1997) (27).

La collection intrarétinienne de fluides causée par l'œdème maculaire altère la structure de la macula et affecte sa fonction. La rupture de la

barrière interne hémato-rétinienne entraîne des diffusions de fluorescéine provenant de la circulation choroïdienne et des néovaisseaux choroïdiens.

La vascularisation rétinienne peut être parfois atteinte aussi dans la DMLA exsudative et contribuer à l'œdème maculaire. Les capillaires rétiniens peuvent être altérés avec des microanévrismes et contribuer à la diffusion de colorant dans le compartiment extracellulaire de la rétine après un décollement prolongé.

L'extension de la membrane néovasculaire choroïdienne jusque dans la zone avasculaire centrale est habituelle dans les NVC occultes sous-épithéliaux et peut entraîner une destruction de la membrane limitante externe, facilitant la collection de fluides dans les espaces cystoïdes.

La prédisposition pour ces cavités cystoïdes d'être localisées dans la zone vasculaire centrale peut être liée à la fragilité structurelle de la limitante externe en regard des cellules de Müller qui sont réduites en nombre ainsi que du petit nombre de vaisseaux rétiniens, pour permettre le drainage de ce liquide extracellulaire vers le compartiment intravasculaire.

Angiographie en vert d'indocyanine

L'angiographie en vert d'indocyanine, ou ICG, est capable de confirmer l'aspect observé en angiographie à la fluorescéine, dans le cas des NVC pré-épithéliaux classiques (Hayashi et De Laey, 1986) (38). L'amélioration des techniques d'imagerie, en particulier le scanning laser ophtalmoscope (ou SLO), a permis aux images d'angiographie en SLO-ICG de devenir particulièrement utiles, grâce à la transformation des néovaisseaux sous-épithéliaux mal visibles (et dits occultes en angiographie à la fluorescéine) en un réseau de néovaisseaux très bien délimités (Yannuzzi *et al.*, 1992) (39).

Les études ultérieures ont mis en évidence une variété de tableau de néovaisseaux sous-épithéliaux occultes grâce à l'angiographie en ICG (Soubrane, 1995 ; Coscas, 2005) (40-42).

Des zones de néovaisseaux qui apparaissent mal définies au cours de l'angiographie à la fluorescéine peuvent être au contraire très bien délimitées et très bien définies en angiographie ICG. La plupart des néovaisseaux occultes sous-épithéliaux deviennent alors visibles, sous forme d'un réseau bien délimité à la phase précoce et contrastant sur une vaste zone d'hypofluorescence maculaire.

À la phase tardive, certains vaisseaux occultes sous-épithéliaux peuvent entraîner l'apparition d'une vaste plaque, bien définie et hyperfluorescente alors que, au contraire, certaines lésions actives vont présenter une élimination rapide du colorant (*washout*). Ces différences peuvent être liées au stade de développement de la lésion.

L'angiographie en ICG est utile pour identifier les néovaisseaux et le DEP associé (Scheider et Schroedel, 1989) (41).

L'angiographie en SLO-ICG sera particulièrement utile dans le cadre des *anastomoses chorioretiniennes*.

Cette imagerie met alors en évidence, au sein d'un DEP, sombre et uniformément hypofluorescent, une anastomose rétino-choroïdienne et ces néovaisseaux présentent des diffusions tardives intrarétiniennes (fig. 2).

L'angiographie en SLO-ICG reste essentielle pour l'imagerie des néovaisseaux occultes et pour les DEP qui leur sont toujours associés (Coscas, 2005) (42). Ainsi, la meilleure stratégie d'imagerie est de pratiquer simultanément l'angiographie à la fluorescéine et l'angiographie en ICG pour détecter les néovaisseaux choroïdiens (Bressler *et al.*, 2006) (33).

Dans quelques cas, et en particulier à la phase tardive de la séquence angiographique (phase

d'inversion), les espaces cystoïdes peuvent finir par se remplir par le colorant.

L'angiographie en SLO-ICG est particulièrement utile pour mettre en évidence les anomalies choroïdiennes. Elle est donc essentielle dans la DMLA mais donnera moins d'information sur les altérations rétiniennes que l'angiographie à la fluorescéine.

Tomographie en cohérence optique

L'OCT est actuellement le moyen le plus aisé pour identifier l'œdème maculaire cystoïde en avant des néovaisseaux choroïdiens puisque cette imagerie est pratiquement évidente et permet une évaluation à la fois qualitative et quantitative.

Au cours de l'évolution spontanée voire après traitement, cet examen en OCT apparaît d'un intérêt majeur et peut apporter des éléments de pronostic complémentaires du fait des corrélations avec l'angiographie et des variations évolutives (fig. 1d) (Coscas, 2009) (36).

Rétine neurosensorielle

La présence et l'accumulation de fluides séreux dans la rétine neurosensorielle se manifestent soit à l'intérieur du tissu rétinien (comme une

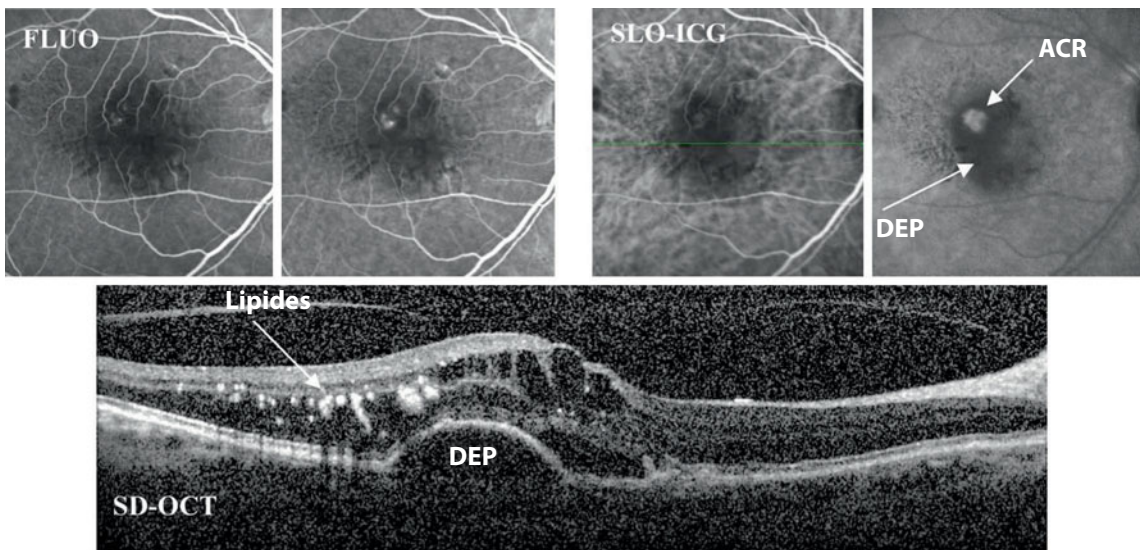


Fig. 2 – Anastomoses chorioretiniennes.

Section horizontale en SD-OCT (Spectralis*) associée à une angiographie à la fluorescéine au temps précoce et au temps tardif et avec des clichés d'angiographie en SLO-ICG au temps précoce et au temps tardif.

Notez la zone de diffusion hyperfluorescente au stade tardif de l'angiographie en SLO-ICG contrastant au sein de la surface sombre de l'ensemble du DEP. Notez aussi l'existence d'une accumulation de fluides intrarétinienne accentuée, avec de larges espaces cystoïdes visibles sur l'OCT.

infiltration diffuse) ou se collectent en cavités cystoïdes intrarétiniennes. L'association des deux tableaux entraîne une augmentation d'épaisseur rétinienne et une atténuation de la dépression fovéale.

Fluides. L'infiltration diffuse de fluides (associée ou non avec des espaces cystoïdes) entraîne une augmentation nette de l'épaisseur de la rétine centrale chez environ la moitié des yeux présentant un décollement rétinien. Cette accumulation de fluides induit un gonflement des cellules de Müller qui, secondairement, vont entraîner des altérations des photorécepteurs et de la membrane limitante externe.

L'accumulation de fluides est habituellement associée à une réaction inflammatoire qui pourrait expliquer la présence et le grand nombre de points hyper réfléchifs intrarétiniens bien visibles en OCT (Coscas, 2009) (42). L'augmentation des fluides et la réaction inflammatoire peuvent en outre se traduire par des zones d'hyper réflectivité relativement denses et irrégulières au sein de la rétine et entraîner

secondairement une désorganisation de la couche des photorécepteurs.

Cavités cystoïdes. Les cavités cystoïdes sont des espaces qui apparaissent optiquement vides, homogènes et donc sombres au sein de la rétine neurosensorielle. Les dimensions de ces cavités cystoïdes sont variables selon le stade de l'affection. Elles sont le plus souvent petites (70 %) ou au contraire très serrées les unes contre les autres et même confluentes (30 %). Ces cavités sont plus ou moins étendues selon le stade évolutif. Leur distribution en une couche (42 %) ou deux couches (58 %) est aussi fréquente.

L'augmentation et le gonflement de la rétine entraînent une perte de la dépression fovéale qui est au contraire occupée très précocement par trois ou quatre cavités cystoïdes assez volumineuses ou parfois même par une cavité unique très volumineuse, qui se prolonge parfois par des kystes de petite taille (fig. 3, 4).

Dans une série de 150 cas consécutifs de DMLA exsudative, les espaces cystoïdes étaient présents dans environ la moitié des cas (41 %), le

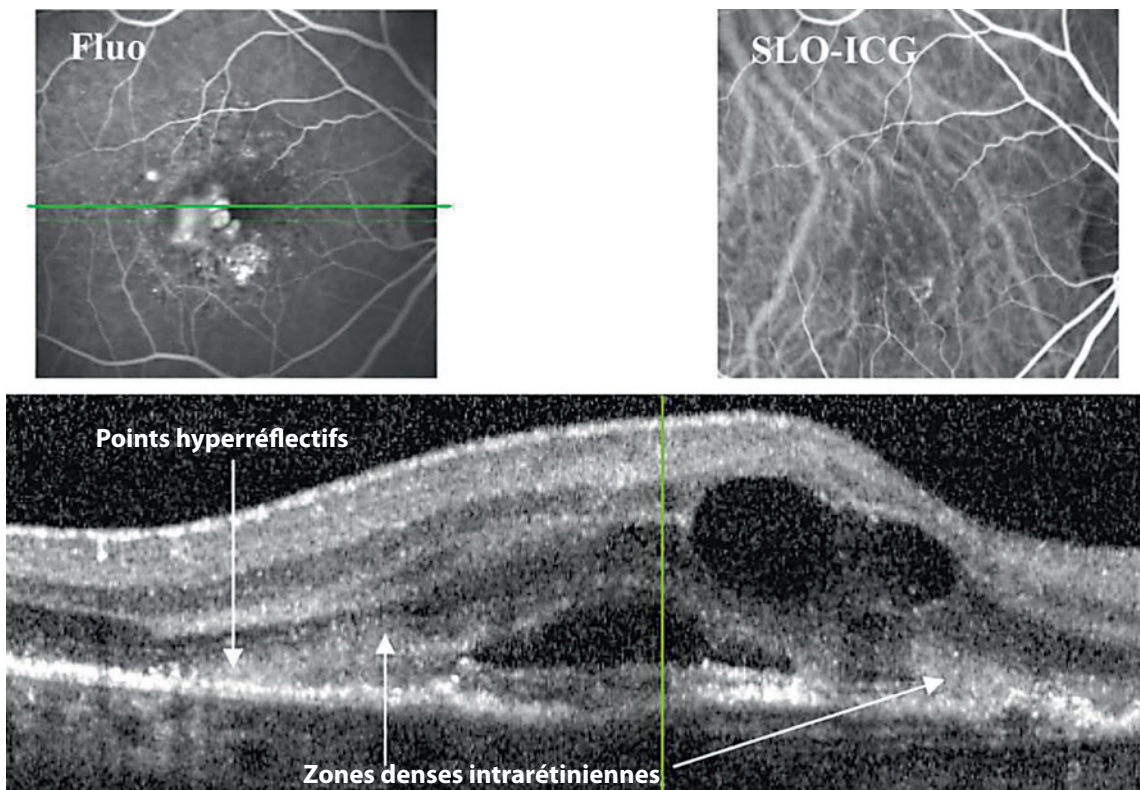


Fig. 3 – Néovaisseaux NVC actifs dans la DMLA.

Section horizontale en SD-OCT (Spectralis*), associée à une angiographie à la fluorescéine et une angiographie en SLO-ICG.

Augmentation de l'épaisseur rétinienne, présence de larges cavités cystoïdes, présence de nombreux points hyperréflectifs et de zones intrarétiniennes anormalement denses. Noter la désorganisation des couches externes. (Coscas, 2009).

plus souvent multiple (97 %), rarement isolés ou limités au centre (3 %). Ces cavités cystoïdes étaient présentes dans les cas de lésions récentes et actives avec association de points hyper-réfléctifs et des zones denses intrarétiniennes sur les coupes en OCT (Coscas, 2009) (36).

Au cours du traitement, l'amélioration ou au contraire l'aggravation vont évoluer parallèlement à l'importance et au volume des cavités cystoïdes. Par exemple, après trois injections intravitréennes d'anti-VEGF, les cavités cystoïdes étaient encore présentes dans 35 % des yeux traités. Elles disparaissent relativement plus lentement que l'amélioration fonctionnelle. Les récurrences et leurs diffusions vont s'associer à la réapparition des cavités cystoïdes.

De plus, dans les formes évoluées, les cavités cystoïdes sont associées à un degré variable de

fibrose. La persistance des cavités cystoïdes dans 30 % des yeux lorsqu'il n'y avait plus de diffusion décelable, traduisent une dégénérescence irréversible du tissu neural avec une baisse d'acuité visuelle parfois particulièrement sévère.

Épaisseur centrale de la rétine

L'épaisseur centrale de la rétine est souvent un critère utilisé pour les études cliniques. L'épaisseur de la rétine centrale est située entre 180 et 360 μm selon les diverses machines d'OCT utilisées, qu'il y ait ou non dans le calcul de l'épaisseur rétinienne, inclusion en partie ou en totalité de la bande de l'épithélium pigmentaire. Ceci explique ces variations dans les mesures normales.

L'épaisseur centrale rétinienne permet de déterminer les indications de traitement aussi bien

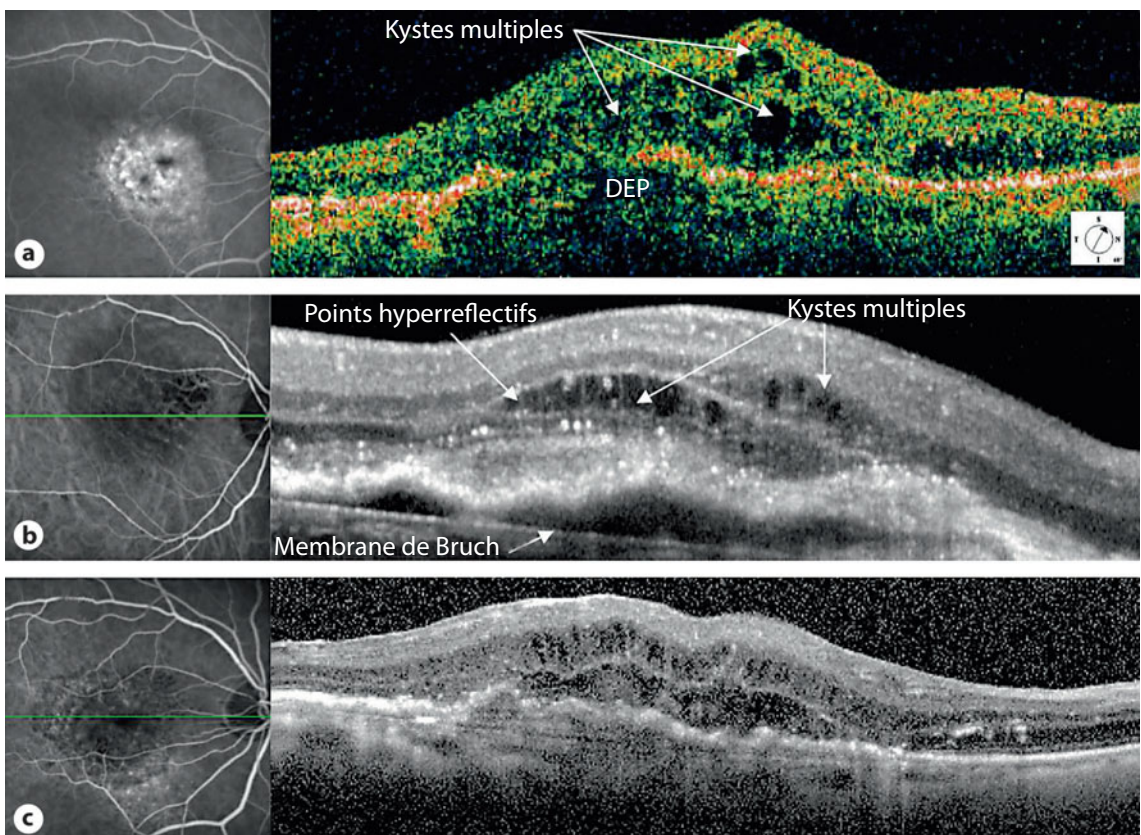


Fig. 4 – Multiples cavités cystoïdes intrarétiniennes et augmentation d'épaisseur rétinienne.

Section OCT horizontale associée à une angiographie à la fluorescéine.

a. Anastomoses chorioretiniennes multiples et très évoluées : nombreuses cavités cystoïdes intrarétiniennes.

b. Décollement vascularisé, persistant, de l'épithélium pigmentaire : présence de nombreux points hyper-réfléctifs et de zones denses intrarétiniennes. Désorganisation des couches rétinienne externes.

c. Lésion très évoluée ne répondant pas au traitement. Acuité visuelle 20/800°. Très grand nombre de petites cavités cystoïdes dans les couches nucléaires internes et entre la plexiforme interne et la plexiforme externe mais avec une exsudation relativement discrète et aucun signe inflammatoire (Coscas, 2009) (36).

que de porter un pronostic et de permettre la surveillance ultérieure de la DMLA exsudative. Ce critère d'épaisseur rétinienne centrale est facile à utiliser mais il est évidemment insuffisant pour des indications isolées et la justification d'un retraitement, du fait du grand polymorphisme de l'affection.

Épithélium pigmentaire rétinien

La couche de l'EP est un indicateur précieux pour essayer de définir la cause de la survenue de l'œdème maculaire. Les proliférations de NVC se manifestent comme une zone d'hyperréflexivité en avant de l'épithélium pigmentaire (NVC classiques pré-épithéliaux) ou comme une zone d'épaississement et de soulèvement de l'épithélium pigmentaire (NVC sous-épithéliaux, dits « occultes »).

Cette altération de l'épithélium pigmentaire s'associe dans les cas de néovaisseaux occultes à un soulèvement de l'épithélium pigmentaire. Ce soulèvement est mis en évidence par la visibilité de la membrane de Bruch qui devient distincte de la bande de l'épithélium pigmentaire. Un DEP volumineux, proéminent et bulleux avec de nombreux espaces cystoïdes dans la rétine sensorielle soulevée est pratiquement pathognomonique de la présence d'anastomoses chorio-rétiniennes (Coscas *et al.*, 2007) (43).

Au total, l'accumulation de fluides intrarétiniens et sous-rétiniens, ainsi que les cavités intrarétiniennes cystoïdes évoluent parallèlement avec l'affection sous-jacente mais jusqu'à présent à une vitesse qui n'est pas prévisible et qui peut être parfois retardée ou parfois, au contraire, très rapide.

Le problème le plus difficile est de prédire quelle lésion résiduelle peut régresser spontanément et au contraire dans quels cas les cavités cystoïdes vont persister et traduire une altération irréversible des tissus rétiniens. Une analyse précise des sections en OCT et les corrélations avec les examens angiographiques ont de ce fait un très grand intérêt.

Le mécanisme déterminant de l'œdème maculaire intrarétinien reste mal connu. Une des hypothèses implique une rupture de la barrière hémato-rétinienne externe, ce qui permet l'extension de l'exsudation vers la zone avasculaire centrale (Gass, 1997) (27).

Une autre hypothèse suggère la possibilité d'un œdème intracellulaire des cellules de Müller (Yanoff *et al.*, 1984) (44). Le rôle de la traction

vitreuse au cours de la DMLA reste discuté : s'agit-il d'un mécanisme initial ou au contraire s'agit-il d'une aggravation entraînant la prolifération de néovaisseaux et l'œdème maculaire ?

Les néovaisseaux choroïdiens restent le facteur déterminant de la survenue de l'œdème maculaire dont le mécanisme initial lui-même n'est pas encore parfaitement clarifié.

Approches thérapeutiques

Les formes exsudatives sont responsables d'un nombre relativement important de cas de cécité légale et d'importants efforts ont été effectués pour le développement de médications capables d'éviter cette évolution (Ambati *et al.*, 2003) (45).

La baisse d'acuité visuelle est liée à la prolifération de néocapillaires accompagnés d'exsudation, d'hémorragie et de fibrose secondaire avec désorganisation de l'épithélium pigmentaire et des couches externes de la rétine. Ulérieurement, des altérations secondaires à la fois des capillaires sous-rétiniens et rétiniens et de la perméabilité de l'épithélium pigmentaire entraînent l'accumulation de fluide entre l'épithélium pigmentaire, la rétine neurosensorielle et à l'intérieur de la rétine elle-même pour induire des altérations fonctionnelles encore plus sévères.

L'action du traitement doit ainsi avoir comme but commun la réduction de cette accumulation de fluides intrarétiniens.

Traitement laser

La destruction et l'occlusion des NVC vont diminuer les diffusions à partir de ces néovaisseaux et ainsi induire la réduction de l'œdème maculaire. Cependant, ce traitement va en même temps détruire la zone impactée de rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire dans la zone des impacts laser.

Photocoagulation

Si la photocoagulation est effectuée avec une grande précision, la chaleur produite par ce traitement laser direct va occlure et détruire les néovaisseaux entraînant ainsi leur disparition. L'œdème maculaire va ainsi se résorber.

Un effet secondaire de ce traitement comporte évidemment la survenue d'un scotome localisé

mais définitif, dû à la destruction de l'entière épaisseur de la rétine neurosensorielle au niveau de l'impact.

Photothérapie dynamique

Une autre méthode pour obtenir l'occlusion des néovaisseaux est d'utiliser une molécule pharmacologique photo-sensibilisatrice (Verteporfin). Ce produit injecté dans une veine peut être ensuite activé par une irradiation laser d'une longueur d'onde adaptée.

Le processus de cicatrisation ultérieur comporte la formation d'une cicatrice gliale. Les résultats des études cliniques sont très encourageants concernant la stabilisation de l'acuité visuelle.

Malheureusement, la génération de radicaux libres nécessaires pour l'effet photothrombotique peut entraîner en même temps un stimulus proangiogénique justifiant éventuellement une administration concomitante de stéroïdes (Rudolf *et al.*, 2004) (46).

Pharmacothérapie

Facteur anti-VEGF

Le VEGF entraîne une importante augmentation de conductivité hydrolytique et c'est l'agent essentiel de diffusions à partir des néovaisseaux choroïdiens ainsi que dans l'œdème maculaire.

De multiples méthodes existent pour bloquer le VEGF 165 et ses nombreuses autres isoformes. Actuellement, le ranibizumab (Lucentis®) est un anticorps monoclonal qui agit sur toutes les isoformes et entraîne une diminution des diffusions, immédiatement visible sur les angiographies à la fluorescéine et en OCT.

Les résultats des études cliniques randomisées qui avaient inclus une série de patients présentant des néovaisseaux pré-épithéliaux et de patients présentant des néovaisseaux sous-épithéliaux, ont clairement mis en évidence que l'acuité visuelle est stabilisée dans un grand nombre de cas et même, améliorée dans 40 % des yeux. Cependant, la diminution de diffusion à partir des néovaisseaux choroïdiens, malgré leur croissance qui continue, nécessite une injection mensuelle de l'anti-VEGF et une surveillance régulière pendant une période de 24 mois ou plus.

De nombreux essais ont été tentés pour diminuer le nombre, la fréquence et la durée des injections. La plupart ont permis de stabiliser

l'acuité visuelle mais aucun n'a permis une amélioration fonctionnelle aussi satisfaisante que celle obtenue par la série d'injections mensuelles prolongée, pendant deux ans.

Cela suggère que, pour la diminution des diffusions à partir des néovaisseaux choroïdiens et l'amélioration de la barrière hémato-rétinienne, des infections répétées sont nécessaires pour obtenir des résultats aussi satisfaisants.

Dans les yeux pour lesquels le traitement n'a pas obtenu de résultats satisfaisants, un des effets secondaires le plus frappant est la persistance de l'œdème maculaire cystoïde. En outre, des lésions cystoïdes dégénératives chroniques irréversibles peuvent apparaître progressivement, disséminées dans la rétine interne et ne se résorbant pas après traitement (fig. 4, c).

Facteurs modulateurs direct et indirect sur le VEGF

Les cytokines peuvent être divisées en deux catégories : celles qui entraînent une augmentation de l'expression du VEGF ou des effets associés au VEGF et celles qui agissent avec une capacité d'inhibition.

Les facteurs inhibiteurs naturels sont l'interféron α , la thrombospondine, l'angiostatine, l'endostatine et les métallo-protéinases. Les molécules d'adhésion intracellulaires (ICAM-1) sont des intermédiaires pour l'adhésion leucocytaire et la transmigration. Ils sont exprimés par l'épithélium pigmentaire et l'endothélium des cellules vasculaires choroïdiennes et sont des médiateurs d'extravasation à partir de la rétine et des néovaisseaux choroïdiens en réponse à l'inflammation.

Les substances qui entraînent une diminution d'expression de VEGF comportent essentiellement le PEDF (*pigment epithelial-derived growth factor*) sécrété par l'épithélium pigmentaire. Puisque le VEGF est responsable d'une cascade de signaux intracellulaires suivie par une série d'événements intracellulaires, il est possible d'inhiber les effets du VEGF, et ceci, soit par la prévention de la sécrétion de cette molécule, soit par inhibition directe de la molécule dans l'espace extracellulaire, soit par blocage des récepteurs, soit par interruption dans la cascade d'événements qui entraînent à la fois les événements intra- et extracellulaires (Campochiaro, 2004) (47).

De nombreuses données existent pour renforcer le rôle crucial du VEGF et sa capacité à limiter le degré d'action dans les formes néovasculaires de DMLA (Ambati *et al.*, 2003 ; Grossniklaus *et al.*, 2002) (45, 48).

En outre, il existe des éléments importants qui soulignent que des taux élevés de VEGF sont les causes immédiates pour l'hyperperméabilité observée dans les cas d'accumulation de fluides intrarétiniens et sous la rétine sensorielle, associée aux NVC.

Ces altérations peuvent être réversibles soit du fait d'un blocage direct des récepteurs de VEGF, soit par l'utilisation de modèles knockout NOS (Senger *et al.*, 1983 ; Fukumura *et al.*, 2001 ; Sennlaub *et al.*, 2002) (49-51).

L'activation de facteurs VEGF solubles par des anticorps monoclonaux dirigés contre le VEGF ou inhibant les ICAM semble aussi effective.

D'autres méthodes d'inhibition directe de VEGF comportent l'inhibition des récepteurs de la tyrosine kinase (VEGF-1 et VEGF-2), soit par une administration systémique, soit par transfert génique. Les inhibiteurs de VEGF sont capables de diminuer les effets de prolifération et les effets sur la perméabilité du VEGF à la fois sur les tissus normaux et sur les tissus néovasculaires.

La nécessité (et la sécurité) d'un blocage complet de toutes les isoformes de VEGF, comparées à l'inhibition exclusive du VEGF 165, est encore difficile à préciser.

De même, on ne peut savoir actuellement si un blocage global supprimerait toutes les diffusions à partir des capillaires rétiniens et permettrait une restauration complète de la barrière hémato-rétinienne.

Stéroïdes et autres immuno-modulateurs

Les stéroïdes ont été associés avec une réduction de la néovascularisation par des mécanismes qui ne sont pas encore nettement compris. Les effets anti-angiogéniques des stéroïdes peuvent être divisés en deux catégories (Folkman et Ingber, 1987) (52) : (1) ceux qui sont liés à des effets anti-inflammatoires parallèles aux glucocorticoïdes conventionnels et à l'activité des corticoïdes standards, et (2) une configuration séparée du pregnane nucleus conférant une capacité anti-angiogénique distincte (Folkman *et al.*, 1989) (53).

Des études cliniques utilisant des stéroïdes conventionnels isolément ont montré des résultats relativement peu accentués sur la progression de la DMLA (Ranson *et al.*, 2002) (54).

Une étude clinique randomisée comportant une injection de triamcinolone intravitréenne à la dose de 4 mg a été effectuée pour une série de 73 yeux dans un groupe de traitement qui

recevait le laser. Ce groupe a été comparé avec 70 yeux d'un groupe contrôle et a été suivi pendant une année (Ghazi *et al.*, 2001) (55). Les variations de diamètre de la membrane néovasculaire ont été nettement moindres dans le groupe traité mais il n'y avait pas de différence significative dans l'évolution de l'acuité visuelle entre les deux groupes.

L'utilisation des stéroïdes conventionnels et de la triamcinolone semble avoir un effet inhibiteur sur les ICAM et donc aussi sur les VEGF.

Récemment, d'autres stéroïdes ont été étudiés pour le traitement de l'œdème maculaire dû aux occlusions de branche veineuse rétinienne.

La triamcinolone sans conservateur a été utilisée dans l'étude SCORE et la dexaméthasone a été employée dans l'étude GENEVA avec un implant biodégradable et libération prolongée de la médication.

Les deux études ont montré une amélioration de l'acuité visuelle corrigée de plus de 15 lettres, à partir de l'examen de base et jusqu'au 12^e mois. Les injections répétées intravitréennes de l'étude SCORE (pour 4 mg) ont entraîné une amélioration de 27,2 % dans les occlusions de branche veineuse et de 25,6 % dans les OVCR comparés au laser ou à une surveillance simple respectivement. Une amélioration de l'acuité visuelle a été observée chez 29,3 % des patients au bout de deux mois et chez 21,8 % des patients au bout de trois mois sur une période de 12 mois de surveillance dans l'étude GENEVA.

Les événements secondaires, cependant, restent relativement importants : 36 % des patients avec OBVR et 26 ou 15,7 % des patients avec OVCR ont présenté une élévation de pression intra-oculaire supérieure à 10 mmHg. Une élévation de pression intra-oculaire supérieure à 35 mmHg (ou plus) au 2^e ou au 12^e mois a été observée dans 10, 9 et 3,7 % respectivement.

À l'examen au 12^e mois, un nombre moins importants de patients traités par dexaméthasone (23 %) ont nécessité des traitements médicaux pour abaisser la tension intra-oculaire (par rapport à 35 à 41 % des patients traités par triamcinolone).

L'avantage majeur de l'implant à libération prolongée par rapport aux injections répétées est l'effet prolongé pendant environ 6 mois (malgré une diminution progressive de l'activité à partir du 4^e mois).

Un implant non biodégradable contenant de la fluocinolone a été récemment étudié et les

premiers résultats montrent une certaine efficacité dans la même pathologie vasculaire.

Au cours de ces différentes études, les résultats peuvent être attribués, au moins en partie, à l'effet sur l'œdème maculaire d'origine rétinienne vasculaire. Aucuns de ces yeux ne présentaient des néovaisseaux choroïdiens.

La suggestion d'utiliser la triamcinolone intravitréenne pour les NVC a été initialement accueillie avec enthousiasme mais l'association avec la photothérapie dynamique s'est révélée peu satisfaisante.

Cependant, les effets des stéroïdes sur la composante inflammatoire de la perméabilité vasculaire rétinienne pourraient suggérer qu'un effet similaire pourrait être obtenu sur la composante inflammatoire qui s'associe au développement de NVC dans la DMLA, que ce soit isolément ou en association avec le ranibuzamab.

Vitrectomie

Dans l'œdème maculaire cystoïde, il existe trois voies par lesquelles le vitré peut contribuer à l'apparition de l'œdème maculaire.

Premièrement, une traction vitréo-rétinienne à travers la membrane limitante interne entraîne directement une distorsion vasculaire et une altération de ces vaisseaux (Schepens *et al.*, 1984) (56).

Le deuxième rôle du vitré est de séquestrer des cytokines et d'altérer la voie de leur élimination (Sebag et Balazs, 1984) (57).

Finalement, il est possible qu'une traction puisse contribuer à la libération de cytokines par action directe sur les cellules neurales (Lewis, 2001) (58).

Ainsi, cette traction peut entraîner des diffusions vasculaires, à la fois directement ou par l'intermédiaire de la libération de cytokines.

Cette traction pourrait d'ailleurs être éliminée par vitrectomie chirurgicale (Aylward, 1999) (59). Il existe des arguments en faveur de cette chirurgie pour libérer les tractions vitréennes et simultanément éliminer les cytokines intravitréennes.

Une vitréolyse pharmacologique peut améliorer les résultats de cette chirurgie et même prévenir l'affection. La vitrectomie assistée par action enzymatique avec microplasmine augmente le niveau des échanges d'oxygène dans la cavité vitréenne au cours d'expériences sur le porc (Quiram *et al.*, 2007) (60).

Malgré le fait que la survenue de la DMLA a probablement déjà débuté avant les adhérences postérieures du vitré à la macula, ces adhérences peuvent constituer un facteur de risque pour le développement d'une DMLA exsudative (Lee *et al.*, 2009) (19).

La vitréolyse est actuellement en cours d'évaluation dans une étude de phase II pour essayer de déterminer si l'injection de microplasmine induisant un décollement du vitré pourrait diminuer les proliférations de NVC et peut-être la persistance de l'œdème maculaire cystoïde.

Conclusion

La présence simultanée de néovaisseaux choroïdiens et d'œdème maculaire implique un nombre important de dysfonctions cellulaires et d'altérations métaboliques. L'implication des deux circulations, rétinienne et choroïdienne, n'est pas obligatoire. Les diffusions à partir des néovaisseaux choroïdiens, essentiellement induites par le VEGF, peuvent produire une accumulation importante de fluides au niveau de la rétine neurosensorielle.

Une altération majeure des trois barrières peut apparaître : les barrières hémato-réтиниennes, externe et interne, présentent toutes les deux des jonctions étanches qui sont altérées ; la membrane limitante externe est elle aussi altérée. L'altération de la pompe épithéliale et les modifications de la pression oncotique sont des forces additionnelles qui expliquent la possibilité d'infiltration liquidienne dans l'ensemble de la rétine.

La contribution de la circulation rétinienne, telle qu'on l'observe dans les anastomoses chorio-réтиниennes, entraîne un maximum d'accumulation du fluide dépendant d'une inflammation induite par le VEGF.

En outre, la traction mécanique sur le vitré déterminerait la formation de la poche décrite par Worst, qui peut ainsi constituer un réservoir de cytokines. Le VEGF jouerait vraisemblablement un rôle pour limiter la vitesse d'évolution plutôt qu'un rôle d'initiation de l'évolution de la DMLA.

Il est vraisemblable aussi que les étapes essentielles surviennent avant l'expression excessive de VEGF, initiées ou facilitées par les cytokines qui agissent, dans des conditions normales, pour contrebalancer l'ensemble des actions du VEGF.

Dans les circonstances pathologiques, cette expression excessive de VEGF peut entraîner une inhibition ou au contraire une amplification du processus. Les divers facteurs impliqués dans cette pathogénie complexe sont les cytokines, sous le contrôle de l'inflammation, qui augmentent ou diminuent un grand nombre de ces mécanismes. Cependant, les mécanismes initiaux restent encore à identifier.

Références

1. Burns MS, Bellhorn RW, Korte GE Heriot WJ (1986) Plasticity of the retinal vasculature. In: Osborne N Chader G eds, *Progress in Retinal Research*, Oxford: Pergamon Press, pp. 253-308
2. Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, *et al.* (1989) Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 84: 1470-8
3. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, *et al.* (1994) Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 2857-64
4. Sarks SH (1976) Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 60: 324-41
5. Bird AC, Pauleikhoff D, Olver J, *et al.* (1990) The correlation of choriocapillaris and Bruch membrane changes in ageing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 228
6. Olver J, Pauleikhoff D, Bird AC (1990) Morphometric analysis of age changes in the choriocapillaris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 229
7. Fisher RF (1987) The influence of age on some ocular basement membranes. *Eye* 1: 184-9
8. Moore DJ, Hussain AA, Marshall J (1995) Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 1290-7
9. Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird AC (1994) Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 112: 402-6
10. Sheraidah G, Steinmetz R, Maguire J, *et al.* (1993) Correlation between lipids extracted from Bruch's membrane and age. *Ophthalmology* 100: 47-51
11. Pauleikhoff D, Zuels S, Sheraidah GS, *et al.* (1992) Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane. *Ophthalmology* 99: 1548-53
12. Curcio CA, Millican CL, Bailey T, Kruth HS (2001) Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 265-74
13. Löffler KU, Lee WR (1986) Basal linear deposit in the human macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 224: 493-501
14. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, *et al.* (1996) Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: 855-68
15. Imai D, Yoneya S, Gehlbach PL, *et al.* (2005) Intraocular gene transfer of pigment epithelium-derived factor rescues photoreceptors from light-induced cell death. *J Cell Physiol* 202: 570-8
16. Killingsworth MC, Sarks JP, Sarks SH (1990) Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Eye* 4: 613-21
17. Robison CD, Krebs I, Binder S, *et al.* (2009) Vitreomacular adhesion in active and end-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 148: 79-82
18. Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, *et al.* (2008) The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol* 146: 218-27
19. Lee SJ, Lee CS, Koh HJ (2009) Posterior vitreomacular adhesion and risk of exudative age-related macular degeneration: paired eye study. *Am J Ophthalmol* 147: 621-6
20. Schulze S, Hoerle S, Mennel S, Kroll P (2008) Vitreomacular traction and exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 86: 470-81
21. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, *et al.* (2007) Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 144: 741-6
22. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, *et al.* (1997) Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 8: 154-62
23. Pauleikhoff D, Spital G, Radermacher M, *et al.* (1999) A fluorescein and indocyanine green angiographic study of choriocapillaris in age-related macular disease. *Arch Ophthalmol* 117: 1353-8
24. Monte M, Davel LE, Sacerdote de Lustig E (1997) Hydrogen peroxide is involved in lymphocyte activation mechanisms to induce angiogenesis. *Eur J Cancer* 33: 676-82
25. Kuroki M, Voest EE, Amano S, *et al.* (1996) Reactive oxygen intermediates increase vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 98: 1667-75
26. Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH (1986) Senile macular degeneration. The involvement of giant cells in atrophy of the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 27:364-71.
27. Gass JDM (1997) *Stereoscopic atlas of macular diseases. Diagnosis and treatment.* 4th ed, Saint Louis: Mosby, 40-1
28. Soubrane G, Coscas G, Larcheveque F (1988) Macular degeneration related to age and cystoid macular edema. Apropos of 95 cases (100 eyes) *J Fr Ophtalmol* 11: 711-20
29. Bressler NM, Bressler SB, Alexander J, *et al.* (1991) Loculated fluid. A previously undescribed fluorescein angiographic finding in choroidal neovascularization associated with macular degeneration. *Macular Photocoagulation Study Reading Center. Arch Ophthalmol* 109: 211-5
30. Fine AM, Elman MJ, Ebert JE, *et al.* (1986) Earliest symptoms caused by neovascular membranes in the macula. *Arch Ophthalmol* 104: 513-4
31. Coscas G (1991) *Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge et néovaisseaux sous-rétiniens.* Paris : Masson, p. 213-58
32. Soubrane G (2007) *Les DMLA(s).* Paris: Masson, 253-66
33. Bressler N, Bressler S, Fine SL (2006) Neovascular (exudative) age-related macular degeneration in Retina, Ryan, Schachat eds, vol II, Mosby, 1075-113
34. Soubrane G, Coscas G, Français C, Koenig F (1990) Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. *Natural History and early laser treatment.* *Ophthalmology* 97: 649-57
35. Bressler SB, Silva JC, Bressler NM, *et al.* (1992) Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 110: 827-32
36. Coscas G (2009) *Optical coherence Tomography Age Related Macular Degeneration (OCT in AMD).* Heidelberg: Springer 1-389; Lamy, Marseille, 2009

37. Macular Photocoagulation Study Group (1991) Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 109: 1109-14
38. Hayashi K, De Laey JJ (1985) Indocyanine green angiography of neovascular membranes. *Ophthalmologica* 190: 30-9
39. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, *et al.* (1992) Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina* 12: 191-223
40. Soubrane G, Becquet *et al.* (1995) Affections acquises de l'épithélium pigmentaire. *Bull Soc Ophthalmol Fr, Paris: Lamy*
41. Scheider A, Schroedel C (1989) High resolution indocyanine green angiography with a scanning laser ophthalmoscope. *Am J Ophthalmol* 108: 458-9
42. Coscas G (2005) Atlas of Indocyanine green Angiography. Paris: Elsevier 1-383-Lamy, Publ., Marseille, 2004
43. Coscas F, Coscas G, Souied E, *et al.* (2007) Optical coherence tomography identification of Occult choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 144: 592-9
44. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr (1984) Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 28 (Suppl): 505-11
45. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, *et al.* (2003) Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 48: 257-93
46. Rudolf M, Michels S, Schlötzer-Schrehardt U, Schmidt-Erfurth U (2004) Expression of angiogenic factors by photodynamic therapy] *Klin Monbl Augenheilkd* 221: 1026-32
47. Campochiaro PA (2004) Ocular neovascularisation and excessive vascular permeability. *Expert Opin Biol Ther* 4: 1395-402
48. Grossniklaus HE, Ling JX, Wallace TM, *et al.* (2002) Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis* 8: 119-26
49. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, *et al.* (1983) Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 219:983-5
50. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, *et al.* (2001) Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 2604-9
51. Sennlaub F, Courtois Y, Goureau O (2002) Inducible nitric oxide synthase mediates retinal apoptosis in ischemic proliferative retinopathy. *Neurosci* 22: 3987-93.
52. Folkman J, Ingber DE (1987) Angiostatic steroids. Method of discovery and mechanism of action. *Ann Surg* 206: 374-83
53. Folkman J, Weisz PB, Joullié MM, *et al.* (1989) Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 243: 1490-3
54. Ranson NT, Danis RP, Ciulla TA, Pratt L (2002) Intravitreal triamcinolone in subfoveal recurrence of choroidal neovascularisation after laser treatment in macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 86: 527-9
55. Ghazi NG, Jabbour NM, De La Cruz ZC, Green WR (2001) Clinicopathologic studies of age-related macular degeneration with classic subfoveal choroidal neovascularization treated with photodynamic therapy. *Retina* 21: 478-86
56. Schepens CL, Avila MP, Jalkh AE, Trempe CL (1984) Role of the vitreous in cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 28 Suppl: 499-504
57. Sebag J, Balazs EA (1984) Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol* 28 Suppl: 493-8
58. Lewis H (2001) Macular translocation with chorioscleral unfolding: a pilot clinical study. *Am J Ophthalmol* 132: 156-63
59. Aylward GW (1999) The place of vitreoretinal surgery in the treatment of macular oedema. *Doc Ophthalmol* 97: 433-8
60. Quiram PA, Leverenz VR, Baker RM, *et al.* (2007) Microplasma-induced posterior vitreous detachment affects vitreous oxygen levels. *Retina* 27: 1090-6

Œdèmes maculaires d'origines diverses

Catherine Creuzot-Garcher* – Jost Jonas**
Sébastien Wolf***

Chapitre 12

RÉSUMÉ

Certains cas cliniques d'œdèmes maculaires sont associés à des affections oculaires (telles qu'une radiothérapie pour mélanome oculaire) et ont un pronostic relativement sévère lié à l'affection primitive elle-même. Au contraire, les œdèmes maculaires survenant après décollement de rétine ou après diverses affections et divers traitements systémiques ou locaux sont habituellement temporaires.

Les œdèmes maculaires associés aux membranes épirétiniennes ou à une traction vitréo-maculaire

restent la cause essentielle d'une récupération fonctionnelle relativement limitée.

Dans les autres cas, tels que le vitréoschisis myopique par traction, le délai pour observer une amélioration visuelle significative après chirurgie pourrait être relativement très long.

Enfin, les œdèmes maculaires associés avec des hémangiomes et des macro-anévrismes pourraient être traités s'ils sont symptomatiques, en utilisant les mêmes thérapies habituelles que pour l'œdème maculaire diabétique ou les œdèmes observés dans la dégénérescence maculaire exsudative.

* * *

Introduction

De multiples causes peuvent entraîner un œdème maculaire et il est nécessaire d'analyser les attitudes pratiques devant ces situations cliniques.

Les œdèmes maculaires de causes variées posent des problèmes relativement délicats car il est difficile de rester complètement exhaustif ou, à l'inverse, il est possible d'omettre des cas plus banals.

Rétinopathie par radiation

La rétinopathie par radiation est une complication menaçant la vision qui survient habituellement après irradiation d'une tumeur concernant la choroïde, la rétine, l'orbite ou les sinus dans la région paranasale (Finger, 1997) (1).

Théoriquement, cette complication peut aussi survenir au cours d'activités industrielles et

militaires. Les radiations ionisantes entraînent la mort des cellules, liées à des altérations de l'ADN cellulaire et peuvent mettre plusieurs années pour apparaître (Finger, *et al.*, 2009) (2).

Cliniquement, cette affection est caractérisée par un aspect de vasculopathie ischémique avec des micro-anévrismes, des occlusions vasculaires et des zones d'exclusion du lit capillaire.

Elle est généralement associée à des réactions exsudatives comportant des hémorragies rétinienne, un œdème, une exsudation que l'angiographie à la fluorescéine met en évidence sous forme de diffusions du colorant (fig. 1).

L'histopathologie montre l'altération de l'endothélium des vaisseaux et des péricytes, avec une occlusion progressive et une augmentation d'épaisseur des parois des vaisseaux tumoraux (survenant aussi bien d'ailleurs dans la rétine adjacente normale) associée à un épaissement des vaisseaux rétiens normaux dans la zone traitée par la plaque radioactive.

* Service d'ophtalmologie, CHU Dijon, Dijon, France.

** Department of Ophthalmology, Faculty of Clinical Medicine Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany.

*** Universitätsklinik für Augentheilkunde, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland.

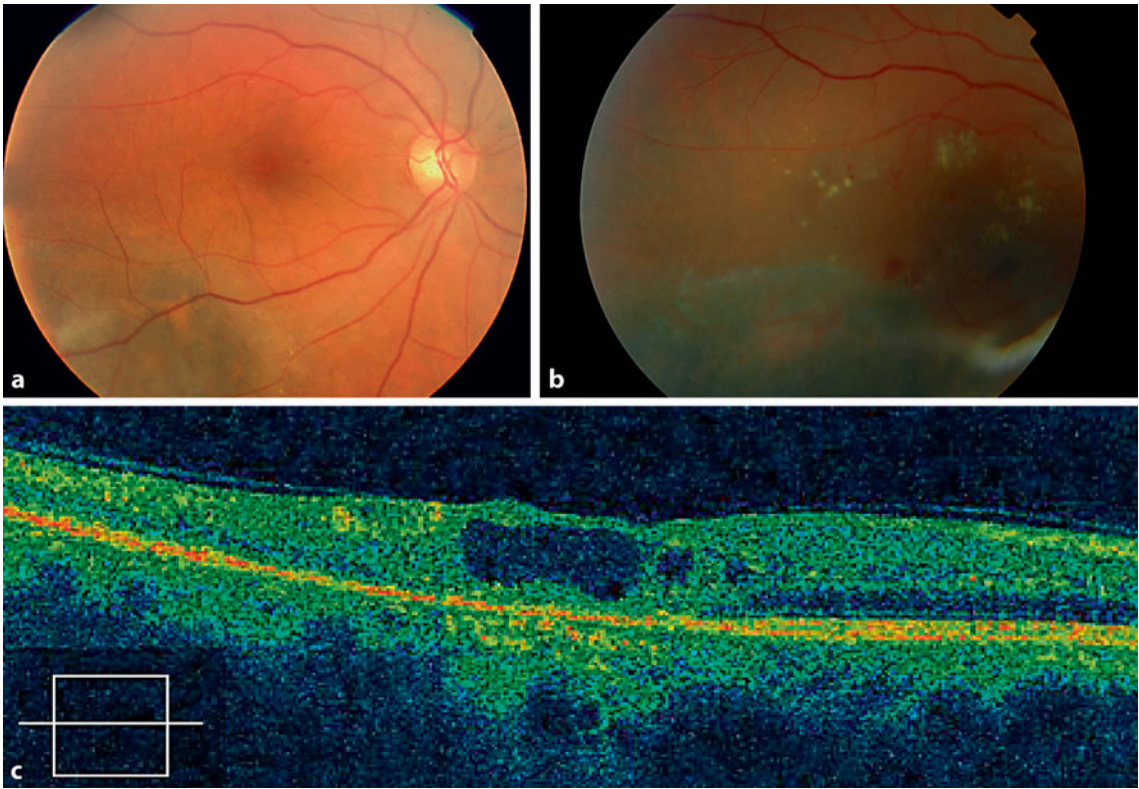


Fig. 1 – a. Mélanome temporal inférieur sans baisse d'acuité visuelle avant traitement.
 b. Même patient après un an de traitement, présentant un œdème maculaire.
 c. OCT du patient : augmentation de l'épaisseur maculaire avec baisse d'acuité visuelle.

Les facteurs de risque de la thérapeutique par radiations sont l'utilisation de doses très élevées ou la délivrance trop rapide des doses efficaces, l'existence de sensibilisateurs de radiations utilisés en même temps que le traitement par radiation et l'existence de facteurs de risque généraux, tels que le diabète qui augmente le risque de réponse ischémique (Finger, 2000) (3).

Cette endartérite oblitérante progressive peut entraîner une ischémie progressive du tissu avec une néovascularisation intra-oculaire.

Dans cette affection, la baisse d'acuité visuelle est liée à une rétinopathie ischémique avec néovascularisation et œdème maculaire. Un glaucome néovasculaire est une complication fréquente de cette néovascularisation (Finger, 1997) (1).

Pour traiter ces complications relativement sévères, différents traitements ont été proposés :

- La photocoagulation au laser a été suggérée par de nombreux auteurs pour oblitérer la zone autour de la zone d'irradiation (Hykin, *et al.*, 1998) (4).

Le glaucome néovasculaire peut être prévenu par la photocoagulation panrétinienne.

Cependant, l'efficacité de la photocoagulation en grid ou focale, pour traiter l'œdème maculaire, est restée peu satisfaisante en ce qui concerne la récupération d'acuité visuelle. Néanmoins, une amélioration de l'acuité visuelle a été signalée dans 70 % des cas de rétinopathie par radiations avec œdème maculaire, au cours d'une surveillance de 39 mois (Kinyoun, *et al.*, 1995) (5).

La méthode pour traiter ces œdèmes n'est pas différente de la méthode utilisée dans l'œdème maculaire observé au cours de la rétinopathie diabétique.

- Les stéroïdes intravitréens ont été utilisés pour traiter les œdèmes maculaires réfractaires et le cas d'une patiente de 64 ans présentant un carcinome de la parotide a été publié (Sutter, *et al.*, 2003) (6). La patiente a reçu une injection de triamcinolone (4 mg) au décours d'un OM de longue durée, réfractaire au traitement par grid laser maculaire.

L'évolution clinique a montré une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution de l'épaisseur maculaire en OCT.

Cependant, une récurrence de l'OM, survenue 9 mois plus tard a conduit à une nouvelle injection intravitréenne, avec amélioration et sans récurrence au bout d'un an. Le mécanisme physiopathologique de cette action reste peu clair mais il est probablement basé sur la restauration de la barrière hémato-rétinienne interne (Gillies, 1999) (7).

– Des injections intravitréennes d'anti-angiogéniques ont été proposées pour le traitement d'œdèmes maculaires réfractaires, liés à une radiothérapie. Des auteurs ont rapporté le résultat d'injections intravitréennes de bevacizumab, sur six patients présentant un œdème maculaire associé à des mélanomes oculaires traités par une plaque d'irradiation.

Cette étude a noté une amélioration de l'acuité visuelle avec réduction des signes exsudatifs confirmée par angiographie et sans signes secondaires notables. Le patient a été traité avec 2,8 injections en moyenne (extrêmes : 1 à 4) et avec un suivi moyen de 4 mois (extrêmes : 2 à 8 mois).

Il est intéressant de noter que le délai entre l'insertion de la plaque et le début de la rétinopathie par radiation varie entre neuf et 150 mois (Finger, *et al.*, 2008) (8).

Œdème maculaire lié à des traitements généraux topiques

Analogues des prostaglandines

Il existe un certain nombre de résultats contradictoires, suggérant une association entre le développement de l'uvéite antérieure et l'œdème maculaire cystoïde en cas d'utilisation de prostaglandines. Cependant ces cas restent anecdotiques sans preuves notables obtenues par des études cliniques contrôlées.

En fait, dans la plupart des cas, des facteurs de risque de développement d'uvéite, tels que chirurgie oculaire, pseudo-phakie ou aphakie, rupture de la capsule postérieure ou antécédents d'uvéites étaient associés (Hoyng, *et al.*, 1997 ; Shummer, *et al.*, 2000 ; Wand, *et al.*, 2002) (9-11).

La physiopathologie de cette action pourrait être l'action pro-inflammatoire des prostaglandines. Cependant, les analogues des prostaglandines ont une forte affinité pour les récepteurs des

prostanoides et un très faible effet sur les récepteurs des prostanoïdes vasoactifs.

De plus, les études expérimentales n'ont pas permis de mettre en évidence un effet pro-chémotactique des prostaglandines (Shumer, *et al.*, 2002) (12). En outre, on n'a pas observé d'altération de la barrière hémato-oculaire dans les yeux traités pour une élévation de pression intra-oculaire liée aux prostaglandines (Linden, 2001) (13).

Une étude rétrospective récente a mis en évidence que les analogues de prostaglandines ne sont pas associés avec l'augmentation de risque d'œdème maculaire cystoïde ou d'uvéite antérieure, bien qu'elles puissent entraîner une diminution substantielle de pression intra-oculaire (Chang, *et al.*, 2008) (14).

Dans une série de 163 uvéites, chez 84 patients consécutifs porteurs d'uvéite, les auteurs ont comparé le taux d'uvéite et d'OMC dans les yeux traités par prostaglandines et dans les yeux contrôles et traités sans prostaglandines. Il n'a pas été mis en évidence de différences statistiquement significatives entre les deux groupes.

Ni les patients avec des antécédents d'uvéite antérieure ou d'OMC, ni les patients sans antécédents d'OMC, n'ont manifesté d'augmentation de l'OMC ou de l'uvéite, lorsqu'ils ont été traités par des prostaglandines, en comparaison avec ceux qui ne recevaient pas de prostaglandines.

Inhibiteurs des mitoses

Des cas d'OMC secondaires des inhibiteurs de mitoses ont été rapportés: l'un d'entre eux était lié au paclitaxel chez un patient présentant un carcinome pulmonaire (Joshi, *et al.*, 2007) (15). Ce cas a été caractérisé par une baisse d'acuité visuelle provenant d'un OMC mis en évidence par l'OCT avec augmentation de l'épaisseur fovéale et sans altération angiographique. Dès l'arrêt du traitement, l'OMC a disparu avec récupération de l'acuité visuelle, six semaines après l'arrêt.

L'absence de signes angiographiques reste mal expliquée et pourrait être liée à la toxicité pour les cellules de Muller entraînant une accumulation intracellulaire et des diffusions extracellulaires seulement infracliniques.

Utilisation de glitazone

Les glitazones appartiennent à une classe de médicaments qui sont utilisées pour réduire la

résistance à l'insuline chez les patients diabétiques. Ces activateurs (*peroxisome proliferators-activated receptor* γ), étaient impliqués dans une induction potentielle de l'œdème maculaire diabétique, mais il y a relativement peu de publications et sur des séries limitées (Colucciello, 2005 ; Ryan *et al.*, 2006 ; Sivagnanam, 2006) (16-18).

La pathogénie de cet effet secondaire reste mal élucidée : mise en jeu par augmentation du volume plasmatique ; activation sympathique, activation de la PKC, augmentation de la production de VEGF restent des hypothèses encore spéculatives.

Jusqu'à présent, il n'y a que des résultats controversés concernant cet œdème maculaire secondaire. Une étude a rapporté que la rosiglitazone avait retardé le début de la rétinopathie diabétique proliférante mais sans augmenter le risque d'œdème maculaire (Shen, *et al.*, 2008) (19).

Les auteurs soulignent que la rosiglitazone aurait une propriété angiogénique *in vivo* sur des modèles expérimentaux animaux. Ces résultats restent en contradiction avec une étude de large cohorte, comportant 17 000 patients utilisant la glitazone pour évaluer l'incidence à un an de l'œdème maculaire diabétique (Fong, *et al.*, 2009) (20).

Les auteurs ont montré dans cette étude que les utilisateurs de glitazone avaient plus de risque de développer un œdème maculaire diabétique [odds ratio = 2,5 (2,4-3)] avec un risque accru qui persiste même après, justement pour le facteur de confusion [odds ratio = 1,6 (1,4-1,8)].

Cependant certains facteurs de confusion tels que l'élévation de pression artérielle, l'état de la fonction rénale, l'hyperlipidémie n'étaient pas connus dans cette étude qui comprenait une base de données collectée électroniquement. Il n'existe pas non plus de détails sur le diagnostic de l'œdème maculaire, qui a été fait sur des données électroniques uniquement, sans données cliniques (fig. 2).

Cependant, ces résultats controversés, soulignent la nécessité d'études sur des grandes séries pour préciser le ratio risque- bénéfice de cette médication. Dans tous les cas, l'œdème maculaire a disparu lorsque la glitazone a été arrêtée et, en tout cas, lorsqu'il n'existait pas de facteur de confusion tels qu'un mauvais équilibre de la maladie diabétique ou une élévation de pression artérielle (Collucciello, 2005) (16).

Membrane épirétinienne et syndrome de traction

La membrane épirétinienne peut être soit idiopathique soit associée avec diverses affections telles que déchirure rétinienne, rétinopathie diabétique, OBVR, inflammation et vitréo-rétinopathie exsudative.

Cette membrane épirétinienne peut aussi survenir après chirurgie intra-oculaire, particulièrement après une chirurgie de décollement de rétine (Margherio, *et al.*, 1985 ; Gaudric, *et al.*, 1993) (21-22).

Dans le syndrome de traction vitréo-maculaire, la présence d'une adhérence persistante du vitré dans la région maculaire avec un décollement postérieur du vitré qui reste incomplet, semble responsable de l'épaississement de la région maculaire (Smiddy, *et al.*, 1989) (23).

De nombreuses études ont mis en évidence une nette amélioration visuelle après ablation de la traction vitréo-maculaire (Smiddy, *et al.*, 1989 ; Smiddy, *et al.*, 1990 ; Rouhette, *et al.*, 2001) (23-25).

Des examens histologiques provenant de ces syndromes de traction vitréo-maculaire ont montré essentiellement du tissu fibreux avec des astrocytes, fibrocytes et myofibrocytes (Shinoda, *et al.*, 2000) (26) (fig. 3).

Le bénéfice supplémentaire du pelage de la membrane limitante interne dans ces syndromes reste encore mal précisé (Gandorfer, *et al.*, 2007) (27).

Le syndrome de traction vitréo-maculaire entraîne une traction persistante sur la macula et donc un œdème maculaire et une baisse d'acuité visuelle.

Les syndromes de traction vitréo-maculaire idiopathique surviennent sans membrane épirétinienne ou sans trou maculaire mais la plupart des cas sont secondaires à des membranes épirétiniennes. (Puliafito, *et al.*, 1995) (28).

Rôle de l'OCT pour la décision chirurgicale

L'OCT joue un rôle particulièrement important pour les décisions de traitement concernant les membranes épirétiniennes et les syndromes de traction vitréo-maculaire (Do, *et al.*, 2007) (29). Ces auteurs ont montré que le diagnostic de l'œdème maculaire avait été fait dans 67,9 % des cas par l'examen clinique en comparaison avec

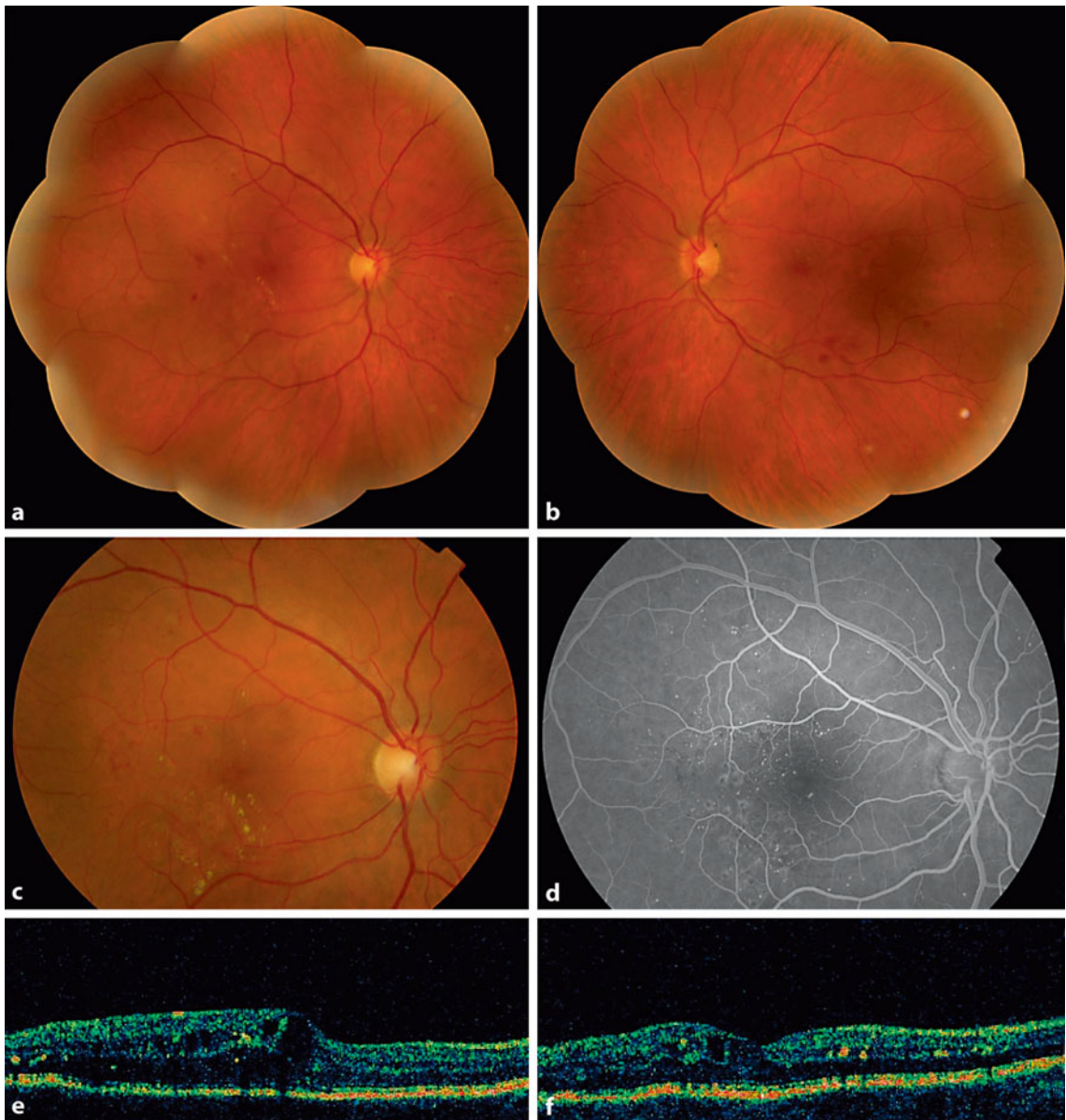


Fig. 2 – a. Patient traité par glitazone et œdème maculaire focal (œil droit).
b. Patient traité par glitazone avec œdème maculaire focal (œil gauche).
c. Œil droit : accentuation de l'œdème maculaire focal malgré le traitement laser en grid, mais sans contrôle métabolique satisfaisant dans la maladie diabétique.
d. Œil droit : angiographie à la fluorescéine. Œdème maculaire focal aggravé malgré le traitement en grid.
e. Même patient. OCT de la macula, trois mois plus tard, avec un œdème maculaire diffus.
f. Même patient. Trois mois après arrêt du glitazone.

83,3 % avec l'OCT. À l'opposé, l'OCT conduit à un nombre de décisions chirurgicales moindre que le seul examen clinique (42,4 vs 57,6 %). Chez les patients à qui l'intervention chirurgicale avait été proposée, l'œdème maculaire semblait moins prononcé. L'œdème est en général associé avec une moins bonne acuité visuelle (Gaudric, *et al.*, 1992) (30).

L'OCT a montré que la disparition complète des altérations de l'œdème maculaire peut être très lente et prendre un temps beaucoup plus long. Les fluides sous-rétiniens peuvent persister, jusqu'à un an après la chirurgie, ce qui serait le délai nécessaire pour retrouver une organisation tissulaire presque normale (Uchino, *et al.*, 2001) (31).

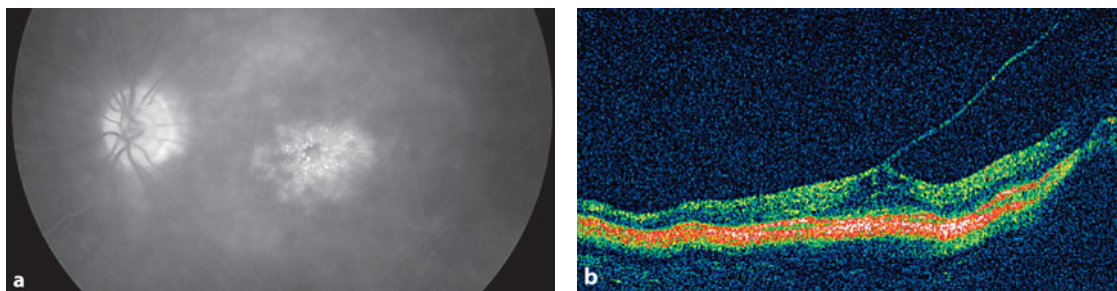


Fig. 3 – Œdème maculaire tractionnel avec aspect maculaire typique.
a. Ce tableau reste la meilleure indication de pelage d’une membrane épirétinienne au cours de l’OM diabétique.
b. Traction vitréo-maculaire dans la partie nasale de la fovea. La hyaloïde postérieure reste fortement adhérente.

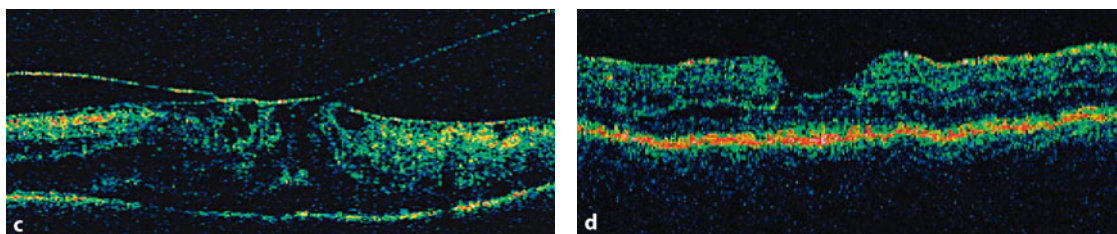


Fig. 3 (suite) – Œdème maculaire tractionnel avec aspect maculaire typique.
c. Syndrome de traction vitréo-maculaire avec œdème maculaire sévère (aspect préopératoire).
d. Après pelage de la membrane et de la limitante interne, épaisseur diminuée et récupération partielle du profil.

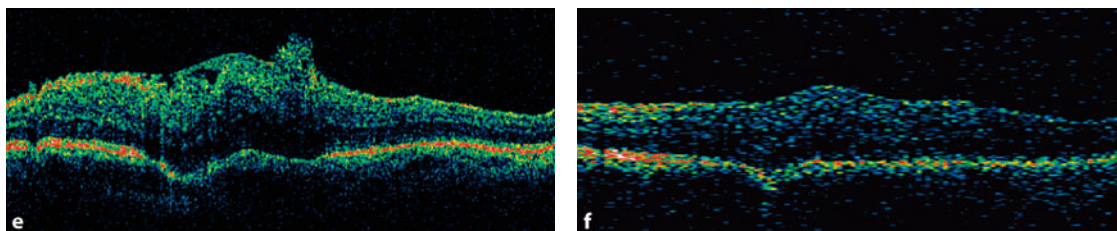


Fig. 3 (suite) – Œdème maculaire tractionnel avec membrane épirétinienne.
e. Œdème maculaire secondaire à une membrane épirétinienne épaisse (aspect préopératoire).
f. Aspect postopératoire, six mois après. La macula reste épaisse et sans normalisation du profil maculaire.

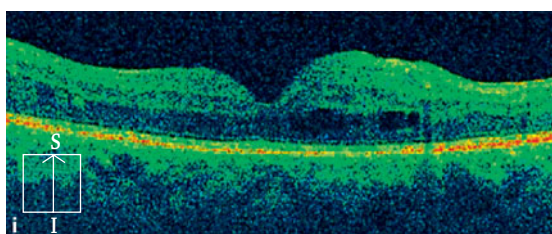
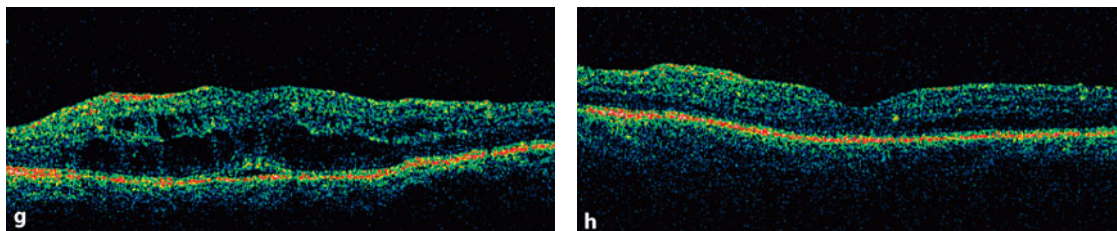


Fig. 3 (suite) – Œdème maculaire tractionnel avec membrane épirétinienne.
g. Aspect préopératoire (injection de triamcinolone pendant la chirurgie).
h. Un mois postopératoire : récupération complète : macula normale et une amélioration de l’AV : 20/80.
i. Même patient, récurrence de l’œdème maculaire, 1 an après. Pas de récupération de l’acuité visuelle.

Les techniques d'OCT les plus récentes ont permis une meilleure compréhension de la relation entre le vitré et la rétine dans les membranes épirétiennes et les syndromes de traction vitréo-maculaire. Une étude récente avec l'OCT en Spectral Domain, avec des images en trois dimensions, a mis clairement en évidence les difficultés et les superpositions entre membrane épirétiennne et syndrome de traction vitréo-maculaire (Koizumi, *et al.*, 2008) (32). Effectivement bien qu'un décollement complet du vitré ait été noté dans la majorité des cas de membrane épirétiennne (30/36), un certain nombre de cas ont présenté un décollement du vitré, soit incomplet avec des adhérences périphériques, soit en l'absence de décollement postérieur du vitré.

Dans le syndrome de traction vitréo-maculaire, les adhérences vitréennes étaient aussi bien, soit relativement larges mais moins de 1 500 μm , soit au contraire diffuses et s'étendant sur plus de 1 500 μm . Cependant, une membrane épirétiennne a été notée dans la plupart de ces cas (Koizumi, *et al.*, 2008) (32).

Les cellules sont présentes non seulement dans la membrane épirétiennne mais aussi dans la hyaloïde postérieure (Gastaud, *et al.*, 2000) (33). Le SD-OCT a confirmé que ces cas avec une zone placoïde hyper-réfléctive, observée sur la hyaloïde postérieure sont probablement dûs à une prolifération fibreuse.

L'aspect préopératoire, révélé par l'OCT, est important dans le syndrome de traction vitréo-maculaire (Yamada, *et al.*, 2005) (34). Ces auteurs ont montré deux aspects différents de décollement postérieur du vitré (DPV).

L'un était un décollement de forme incomplète et l'autre était un décollement seulement partiel avec persistance d'adhérence du vitré sur la zone nasale de la fovea. Le premier de ces aspects est associé avec une bonne acuité visuelle et une bonne récupération, dans les quatre mois, dans presque tous les cas.

Au contraire, le deuxième groupe de DPV était associé avec une plus grande épaisseur maculaire préopératoire, un œdème maculaire cystoïde important dans trois sur quatre patients et un taux relativement plus important de complications postopératoires (trou maculaire et atrophie maculaire). Ces complications ont entraîné, bien entendu, une baisse d'acuité visuelle (fig. 3).

Plusieurs auteurs ont souligné le pronostic visuel relativement sévère dans le syndrome de traction vitréo-maculaire (Smiddy, *et al.*, 1989 ;

McDonald, *et al.*, 1994 ; Melberg, *et al.*, 1995) (23, 25, 36), mais leurs observations sur le degré de décollement postérieur du vitré était seulement une évaluation peropératoire.

Un des plus grands avantages de l'OCT est de permettre maintenant une analyse plus précise du décollement postérieur du vitré, presque comme sur une coupe histologique.

Les analyses histologiques ont d'ailleurs confirmé cette hypothèse avec deux tableaux différents : 1) certains échantillons, collectés durant la chirurgie du syndrome de traction vitréo-maculaire, ont montré une couche unicellulaire recouvrant la berge vitréenne de la membrane limitante interne ; et 2) un tissu fibrocellulaire prémaculaire séparé de la membrane limitante interne par une couche supplémentaire de collagène comme cela survient au cours des membranes épirétiennnes (Gandorfer, *et al.*, 2002) (27).

Cependant, les cellules observées sont différentes des membranes épirétiennnes avec des myofibroblastes comme cellules prédominantes. L'effet exercé par ces cellules peut expliquer le taux élevé d'OMC et le décollement de la macula observée dans le syndrome de traction vitréo-maculaire.

Une variante du syndrome de traction vitréo-maculaire peut être retrouvée avec un décollement postérieur du vitré complet et une persistance d'une adhérence maculaire centrale. Un décollement spontané peut survenir avec résolution plus ou moins complète des signes cliniques.

Ces cas ont été identifiés par l'absence de diffusion en angiographie à la fluorescéine. Le syndrome de traction vitréo-maculaire est associé avec un décollement de la hyaloïde postérieure et une simple adhérence au centre de la fovea, entraînant un épaississement fovéal avec des espaces cystoïdes.

Le vitré est fortement adhérent à la rétine, à la base vitréenne, le long de l'arcade temporale et sur le bord de la papille aussi bien que dans une zone de 500 μm du centre de la macula. Au contraire, le décollement postérieur du vitré commence initialement à la périphérie de la macula, s'étendant progressivement vers le centre (Uchino, *et al.*, 2001 ; Gaudric, *et al.*, 1999) (31, 37). Puisque la force d'adhérence du vitré conditionne le syndrome de traction vitréo-maculaire, l'OMC ou la survenue d'un trou maculaire dépendra aussi directement de cette situation (Johnson, *et al.*, 2001) (38).

Pelage de la limitante interne

Est-ce que le pelage de la limitante interne est nécessaire pour éviter un OMC après membrane épirétinienne ou syndrome de traction vitréo-maculaire ?

L'influence du pelage de la limitante interne sur l'OMC reste mal précisée. La membrane limitante interne est une limite structurelle entre la rétine et le vitré. Cette membrane de 2,5 µm d'épaisseur est fortement associée avec les membranes plasmiques des cellules de Muller, suggérant qu'il dérive des cellules gliales (Abdelkader, *et al.*, 2008) (39).

Il n'y a pas de consensus sur le fait que le pelage de la limitante interne devrait être associé à l'ablation de la membrane épirétinienne.

Pour faciliter le pelage de la limitante interne, de multiples colorants ont été successivement utilisés avec des conséquences histologiques variées (Haritoglou, *et al.*, 2003 ; Haritoglou, *et al.*, 2004) (40, 41). Des études histologiques sur des spécimens de membranes limitantes internes ont montré la présence de membranes plasmiques, des cellules de Muller et des éléments rétinien, sur le versant rétinien des membranes pelées après indocyanine, suggérant que ce colorant altère le plan de clivage pendant le pelage de la limitante interne (Haritoglou, *et al.*, 2004) (42) (fig. 4).

Des études histopathologiques ont montré des éléments cellulaires tels que des cellules gliales, des fibroblastes, des macrophages et des fibres collagènes et suggèrent un aspect multifactoriel

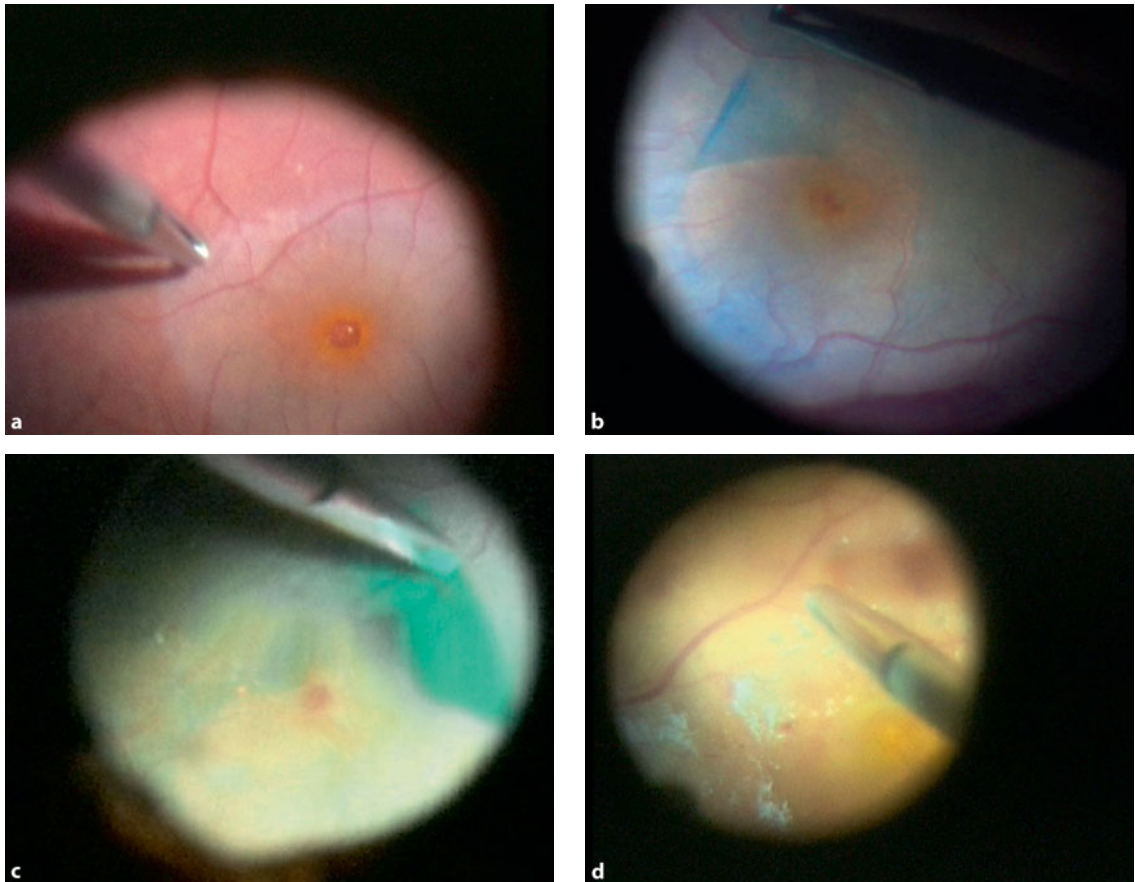


Fig. 4 – Pelage de la membrane limitante interne (MLI).

- a.** Pelage de la membrane limitante interne sans aucun colorant. Le blanchissement de la rétine met clairement en évidence les limites de l'ablation des zones où la MLI avait été enlevée.
- b.** Pelage de la limitante interne avec vert indocyanine : le colorant facilite clairement l'ablation de la membrane mais ne doit pas être conseillé régulièrement du fait de sa toxicité potentielle.
- c.** Pelage de la limitante interne avec bleu brillant ; le colorant semble colorer exclusivement la membrane, sans aucune toxicité connue.
- d.** Ablation du vitré facilité par l'utilisation du triamcinolone ; les cristaux sont bloqués dans le gel vitréen et facilitent l'ablation du vitré.

combinant inflammation, prolifération et fibrose (Kampik, *et al.*, 1980) (43).

La membrane limitante interne associée avec une membrane épirétinienne joue un rôle de soutien pour la prolifération cellulaire et les auteurs suggèrent que l'ablation de la limitante interne pendant le pelage de la membrane épirétinienne diminue le taux de récurrence (Park, *et al.*, 2003 ; Sakamoto, *et al.*, 2003) (44, 45).

La présence d'une fine couche de collagène entre la membrane limitante interne et la membrane épirétinienne, trouvée par Haritoglou *et al.*, suggère fortement que l'ablation de membrane limitante interne devrait diminuer le risque de récurrence.

Plusieurs études *case-control* ou des séries de cas ont montré que les ablations combinées de la membrane limitante interne et de la membrane épirétinienne ne semblent pas altérer le résultat postchirurgical.

Cependant, puisque le pelage de la limitante interne reste une technique relativement délicate, la nécessité de ce pelage devrait être confirmée par des études.

Cela reste encore mal précisé en raison de résultats controversés : certains auteurs ont trouvé que la présence de reliquats de limitante interne pouvait être associée quand même avec un bon résultat d'acuité visuelle (Bovey, *et al.*, 2004) (46), alors que d'autres auteurs ont trouvé l'inverse (Sivalingam, *et al.*, 1990) (47).

L'intérêt du pelage de la limitante interne dans l'œdème maculaire cystoïde associé aux membranes épirétiniennes a été étudié (Geerts, *et al.*, 2004) (48). Ces auteurs ont montré que lorsque l'on compare l'évolution de l'œdème maculaire cystoïde chez ces patients, le résultat est meilleur en cas d'ablation de la membrane limitante interne que dans le cas inverse. Cependant, il s'agissait de patients diabétiques et ceci peut avoir modifié les résultats.

En outre, il existe de nombreuses études qui suggèrent un rôle potentiel de la vitrectomie et du pelage de la membrane limitante interne dans l'évolution de l'œdème maculaire cystoïde pendant le diabète. Mais, actuellement, aucune étude n'a nettement démontré le bénéfice d'une approche chirurgicale pour l'œdème maculaire cystoïde pendant le diabète sauf dans les cas d'œdème maculaire tractionnel.

Les arguments en faveur d'une vitrectomie pour l'œdème maculaire diabétique étaient à la fois de diminuer la perméabilité vasculaire par

l'élimination des facteurs de croissance et d'améliorer l'oxygénation de la rétine, ce qui entraîne une diminution de la vasodilatation.

L'augmentation de la vitesse circulatoire périfovéale après une vitrectomie par la pars plana a été démontrée (Kadonosomo *et al.*, 1999) (49). Cependant un faible taux de récurrence de membranes épirétiniennes a été montré après pelage de la limitante interne (Gandofer, *et al.*, 2000 ; Khun *et al.*, 2004 ; Kimura, *et al.*, 2005) (50-52). Quelques études ont montré des résultats controversés concernant l'évolution de l'œdème maculaire cystoïde avec pour certains des résultats positifs (Tachi *et al.* 1996 ; Stolba, *et al.*, 2005) (53, 54) et pour d'autres des résultats négatifs (Thomas *et al.* 2005) (55).

Décollement rétinien

De nombreuses études ont analysé l'état postopératoire de la macula, par l'examen en OCT, après chirurgie du décollement de rétine.

Une étude de l'aspect de la macula après un décollement de rétine compliqué avec vitréorétinopathie proliférante a montré que l'état de la macula est resté normal chez seulement 12,8 % des cas et que 17,1 % des patients présentaient un œdème maculaire (Kiss, *et al.*, 2007) (56) (fig. 5).

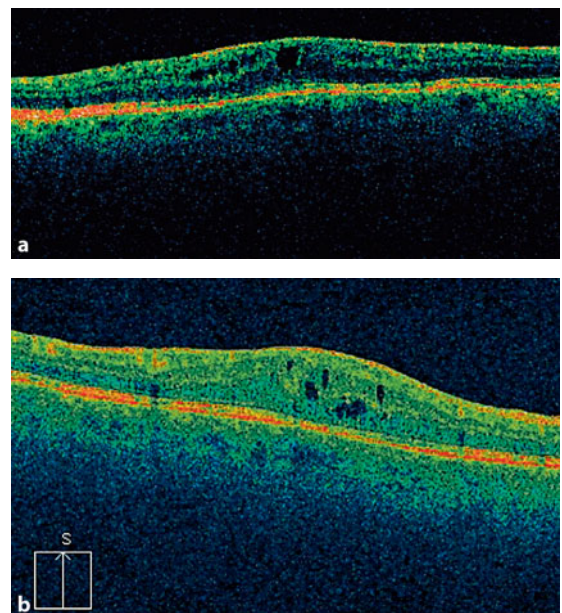


Fig. 5 – Œdème maculaire après décollement de rétine.
a. Six mois après le décollement de rétine.
b. Même patient quatre ans plus tard.

Ce taux était plus bas que celui rapporté par Bonnet qui avait trouvé 51,7 % de risques en 1994 (Bonnet, 1994) (57), mais les techniques chirurgicales étaient relativement différentes.

L'œdème maculaire peut être présent isolément ou combiné avec une accumulation de fluides sous-rétiniens (Benson, *et al.*, 2006) (58). Chez environ un tiers des patients, l'œdème maculaire peut bénéficier d'un traitement particulier dans les cas de *macular pucker* ou d'œdème maculaire simple.

L'OCT à haute résolution a permis une analyse très précise de l'interface vitréo-rétinien. Une étude sur les modifications microstructurelles de la rétine, chez des patients ayant une mauvaise récupération après décollement de rétine, a montré un œdème maculaire isolé chez 12 % des patients et une membrane épirétinienne dans 59 % des cas (Schocket, *et al.* 2006) (59).

Des images précises en OCT sont actuellement très utiles pour distinguer les anomalies non améliorables (distorsion de la jonction articles internes et articles externes) et les distinguer des autres anomalies accessibles à un traitement.

Cependant, actuellement, aucun traitement validé ne peut être proposé pour traiter l'œdème maculaire isolé secondaire à un décollement de rétine.

L'utilisation des traitements anti-VEGF ou de triamcinolone, déjà utilisés dans les œdèmes maculaires inflammatoires post-uvéitiques, reste à évaluer dans des études ultérieures.

Vitreoschisis myopique tractionnel

Le schisis maculaire est une affection vitréo-rétinienne liée au dédoublement de la couche rétinienne dans la région maculaire. Cette affection n'est pas réellement un œdème maculaire mais correspond à un épaississement de la zone maculaire et peut être difficile à distinguer de l'œdème maculaire chez les patients myopes.

L'OCT permet une analyse très précise du mécanisme. L'aspect habituel est un schisis des couches externes dans lequel la rétine est séparée entre les couches externes et les couches rétinienne internes plus épaisses.

Au contraire, le schisis interne concerne les couches internes entraînant le fait que les couches externes apparaissent plus épaisses.

Cette situation peut être stable : une étude de 29 patients avec un suivi de 31 mois a rapporté

une progression de l'affection dans 20 yeux de 29 patients (suivi de 31 mois) (Gaucher, *et al.*, 2007) (60). Des structures prémaculaires (44,8 %), un décollement fovéal (34,5 %), et un trou maculaire lamellaire (20,7 %) ont été les découvertes les plus habituelles en OCT.

L'acuité visuelle peut être préservée même en cas d'augmentation accentuée d'épaisseur maculaire (fig. 6). Les auteurs ont trouvé que les structures hyper-réfléctives prémaculaires de décollement fovéal étaient associées avec un mauvais pronostic.

La vitrectomie avec ablation du cortex, avec ou sans pelage de la limitante interne et tamponnement interne, peut être utile pour traiter les cas où l'acuité visuelle est altérée (Ikuno, *et al.*, 2004 ; Kwok, *et al.*, 2005) (61, 62), avec cependant quelques risques de trou maculaire postopératoire.

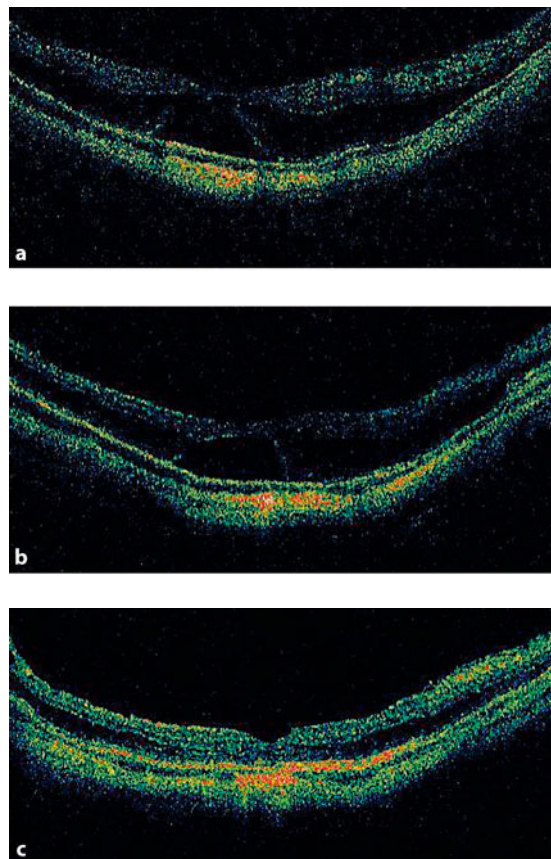


Fig. 6 – Schisis vitréo-fovéal.

Patient myope avec baisse d'AV. Le délai de récupération vers un aspect normal est très long (habituellement un an).

a. Aspect préopératoire.

b. Un mois plus tard.

c. Six mois après.

Hémangiome choroïdien

L'hémangiome choroïdien est une tumeur vasculaire bénigne et rare qui survient dans deux circonstances : soit sous forme diffuse associée avec un syndrome de Sturge-Weber ; soit une forme localisée (hémangiome choroïdien circonscrit), habituellement sporadique et sans modification générale.

Ces lésions homogènes de couleur rouge orangée peuvent être découvertes par hasard et peuvent aussi entraîner une baisse importante de la vision en particulier dans les cas de décollement exsudatif ou d'œdème maculaire cystoïde.

Le diagnostic est fait par angiographie. L'angiographie à la fluorescéine met en évidence seulement une hyperfluorescence précoce persistante.

Mais c'est surtout l'angiographie en vert d'indocyanine qui met en évidence le phénomène typique de « washout », caractéristique de l'hémangiome choroïdien circonscrit, avec une hyperfluorescence précoce au début suivie par une relative hyperfluorescence vers la 15^e minute (fig. 7).

Un suivi au long cours pour hémangiome choroïdien circonscrit a permis de conclure qu'environ 50 % des patients vont avoir une baisse d'acuité visuelle inférieure à 20/200, du fait d'un œdème maculaire chronique (Shields, *et al.*, 2001) (63). Les hémangiomes choroïdiens circonscrits asymptomatiques n'entraînant pas de baisse d'acuité visuelle ne sont habituellement pas traités et nécessitent seulement une surveillance régulière.

Au contraire, les formes symptomatiques nécessitent un traitement (Gunduz, 2004) (64). Les options thérapeutiques ont beaucoup varié au cours des dernières décennies : le traitement initial était basé seulement sur la photocoagulation au laser mais pouvait entraîner des altérations importantes sur les fibres optiques et ne permettait pas la régression de la tumeur.

Le traitement par radiations et la thérapie transpupillaire ont été aussi utilisés avec un bon contrôle de la tumeur mais toutes ces techniques avaient une efficacité limitée par rapport aux récurrences fréquentes.

Des études plus récentes ont montré l'intérêt de la photothérapie dynamique (PDT).

La PDT permet une atteinte sélective photochimique sur les cellules vasculaires endothéliales mais les protocoles (exposition moyenne de 50

à 100 J/cm²) et le temps d'exposition (entre 83 et 186 secondes), utilisés dans la littérature, restent encore à discuter.

Plusieurs auteurs ont rapporté des traitements avec un nombre de sessions allant de 1 à 5 avec des intervalles de 6 à 12 semaines.

Le but du traitement reste l'élimination du liquide sous rétinien et non la régression elle-même de

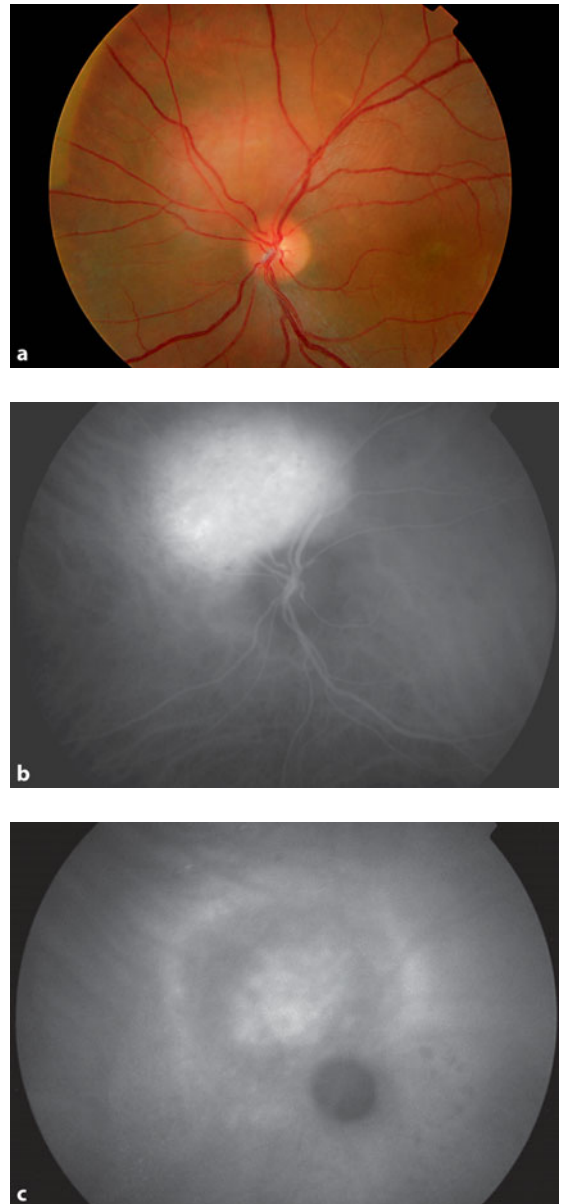


Fig. 7 – Hémangiome choroïdien.

a-c. Images en couleur et images en angiographie à la fluorescéine et en indocyanine avec le « washout » de colorant de vert d'indocyanine dans la phase tardive.

a. Hémangiome localisé à la partie supérieure de la tête du nerf optique.

b. Hémangiome stade précoce.

c. Hémangiome stade tardif.

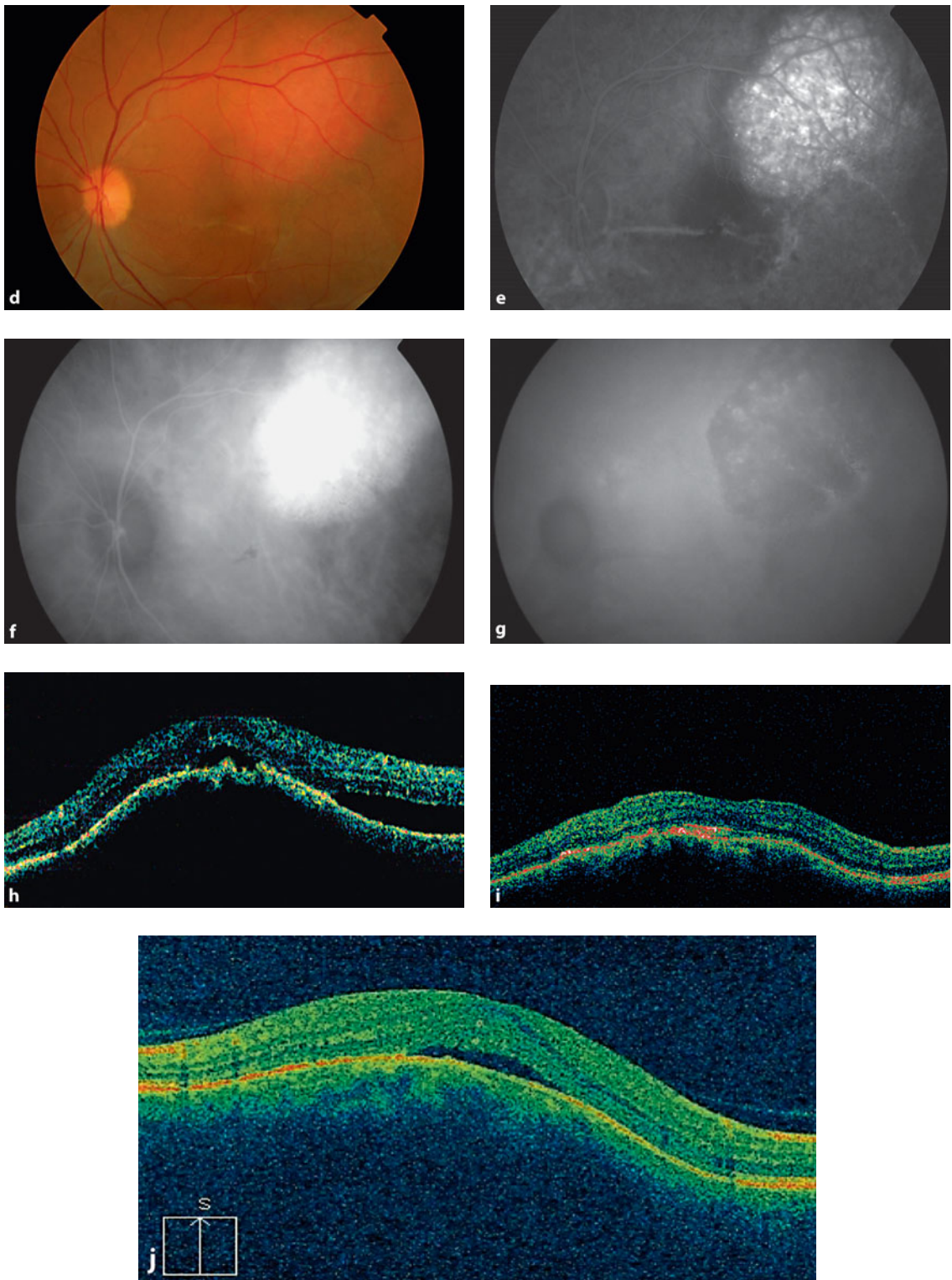


Fig. 7 (suite) – Hémangiome choroïdien.

d-j. Patient opéré d'un décollement de rétine avec des plis sous-rétiniens. Au cours de l'évolution, le liquide résiduel sous-rétinien était dû à l'existence d'un hémangiome choroïdien temporal.

d. Image en couleur. **e.** Angiographie à la fluorescéine.

f. Angiographie en ICG au stade précoce. **g.** Angiographie en ICG au stade tardif.

h. Liquide sous-rétinien avant traitement. **i.** Trois mois après PDT. **j.** Récidive de liquide sous-rétinien, 9 mois après traitement initial.

la tumeur quoique la PDT peut permettre une diminution d'épaisseur de l'hémangiome. L'OMC régresse dans la plupart des cas après PDT et le liquide sous rétinien disparaît après une seule session dans presque tous les cas (Boixadera, *et al.*, 2009) (65).

Macro-anévrisme rétinien

Les macro-anévrismes rétiniens (MA) sont une dilatation acquise d'une artère rétinienne survenant habituellement chez les personnes âgées. Cette affection est marquée par une prédominance nette dans le sexe féminin et associée à une hypertension systémique et une artériosclérose avec une lésion habituellement unilatérale dans la majorité des cas.

Bien que la plus fréquente manifestation soit une baisse d'acuité visuelle, les macro-anévrismes peuvent rester asymptomatiques avec un diagnostic seulement au cours d'un examen de routine.

Les macro-anévrismes atteignent habituellement les arcades temporales. La baisse de vision dépend de l'atteinte de la macula et est habituellement progressive, en cas d'exsudation et œdème ou plus souvent et plus brusque en cas d'hémorragie.

Les hémorragies peuvent s'étendre à toutes les couches rétiniennes depuis l'espace sous-rétinien et jusqu'à la zone sous-hyaloïdienne et peuvent même être associées à une hémorragie du vitré dans 10 % des cas.

Une rétinopathie exsudative avec des exsudats circlinés autour du macro-anévrisme et un décollement de la rétine neurosensorielle peuvent être associés avec œdème, hémorragies ou exsudats. Cependant, quelques cas de macro-anévrismes entraînent des réactions exsudatives très accentuées.

L'évolution habituelle spontanée du macro-anévrisme se fait vers la thrombose puis la fibrose. C'est la raison pour laquelle, dans la plupart des cas, il n'y a pas de diffusions maculaires après la régression de l'hémorragie (Rabb, *et al.* 1988) (66). Bien entendu, en cas de rupture d'anévrisme, il va aussi se fibroser spontanément (fig. 8).

Initialement et s'il est présent, l'œdème maculaire concerne essentiellement les couches externes. La plupart des macro-anévrismes entraînent des diffusions vasculaires, responsables elles-mêmes de l'œdème maculaire et des dépôts lipidiques secondaires.

L'œdème maculaire et ses conséquences sont considérés comme la cause principale de la baisse de vision chez environ 30 % des patients.

L'œdème maculaire chronique va entraîner une destruction des photorécepteurs responsables d'une baisse de vision durable (Tsujikawa, *et al.*, 2009) (67).

Puisque la majorité des macro-anévrismes évoluent spontanément vers une régression et une bonne conservation de la vision, les indications de photocoagulation au laser sont limitées aux cas d'œdème maculaire sévère avec des exsudats et durant plus de trois mois ou en cas

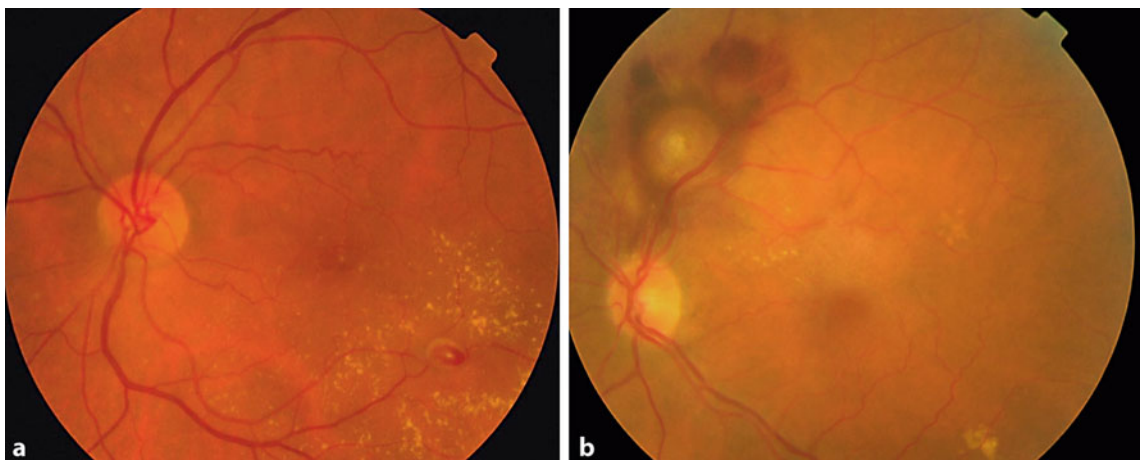


Fig. 8 – Macro-anévrisme.

a. Macro-anévrisme temporal avec exsudats lipidiques dans la région temporale de la fovea.

b. Macro-anévrisme supérieur avec hémorragie et œdème maculaire.

d'hémorragie récidivante du vitré. Cette situation reste rare puisque les saignements entraînent habituellement une thrombose spontanée et une évolution secondaire.

Dans quelques cas, un traitement par photocoagulation peut être utilisé, le plus souvent par traitement direct du macro-anévrisme ou par traitement indirect de la rétine de voisinage immédiat.

Dans les yeux présentant des réactions exsudatives, la photocoagulation au laser entraînent habituellement une ré-application de la fovéa. Cependant, après résolution des hémorragies, les structures rétinienne et les couches externes sont habituellement altérées, même s'il y a eu peu de complications hémorragiques initialement.

Le pronostic après photocoagulation au laser des macro-anévrismes dépend de la quantité des dépôts lipidiques dans la région maculaire et des altérations (irréversibles) des couches externes qui peuvent empêcher une bonne récupération visuelle.

Plus récemment, une étude a rapporté un cas traité par bevacizumab pour œdème maculaire secondaire à un macro-anévrisme rétinien. Une bonne récupération de l'acuité visuelle centrale a été observée après deux injections avec résolution complète de l'œdème maculaire sur l'OCT (Chanana, *et al.*, 2009) (68).

Cette nouvelle proposition thérapeutique nécessite évidemment des investigations ultérieures.

Conclusion

L'œdème maculaire reste une situation clinique assez fréquente. Le diabète et les occlusions veineuses restent les causes essentielles de l'œdème maculaire.

Cependant, dans certains cas, cet œdème maculaire peut être associé aussi avec d'autres maladies telles que les membranes épiréiniennes.

Plus encore, des œdèmes maculaires associés à des traitements topiques ou généraux pourraient être observés chez certains patients diabétiques ou porteurs d'uvéite.

Les leçons des études cliniques pour les œdèmes maculaires diabétiques nous donnent des résultats particulièrement intéressants qui peuvent être utilisés dans d'autres circonstances telles que les hémangiomes ou les macro-anévrismes puisque ces situations ne peuvent pas bénéficier d'études avec un grand nombre de patients.

Enfin, l'analyse de la région fovéale et, en particulier, des conséquences de l'œdème maculaire, devient plus précise grâce aux OCT de nouvelles générations.

Cela va probablement permettre de définir d'une manière plus précise les indications chirurgicales et le pronostic des membranes épiréiniennes et des syndromes de tractions vitréo-maculaires.

Références

1. Finger PT (1997) Radiation therapy for choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol* 42: 215-32
2. Finger PT, Chin KJ, *et al.* (2009) Palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy for choroidal melanoma: 400 treated patients. *Ophthalmology* 116: 790-6, 796 e1
3. Finger PT (2000) Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol* 84: 1068-70
4. Hykin PG, Shields CL, *et al.* (1998) The efficacy of focal laser therapy in radiation-induced macular edema. *Ophthalmology* 105: 1425-9
5. Kinyoun JL, Zamber RW, *et al.* (1995) Photocoagulation treatment for clinically significant radiation macular oedema. *Br J Ophthalmol* 79: 144-9
6. Sutter FK, Gillies MC (2003) Intravitreal triamcinolone for radiation-induced macular edema. *Arch Ophthalmol* 121: 1491-3
7. Gillies MC (1999) Regulators of vascular permeability: potential sites for intervention in the treatment of macular edema. *Doc Ophthalmol* 97: 251-60
8. Finger RP, Charbel Issa P, *et al.* (2008) Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularisation associated with pseudoxanthoma elasticum. *Br J Ophthalmol* 92: 483-7
9. Hoyng PF, Rulo AH, *et al.* (1997) 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* 41 Suppl 2: S83-8
10. Schumer RA, Camras CB, *et al.* (2000) Latanoprost and cystoid macular edema: is there a causal relation? *Curr Opin Ophthalmol* 11: 94-100
11. Wand M., Gaudio AR (2002) Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol* 133: 403-5
12. Schumer RA, Camras CB, *et al.* (2002) Putative side effects of prostaglandin analogs. *Surv Ophthalmol* 47 Suppl 1: S219
13. Linden C (2001) Therapeutic potential of prostaglandin analogues in glaucoma. *Expert Opin Investig Drugs* 10: 679-94
14. Chang JH, McCluskey P, *et al.* (2008) Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema? *Br J Ophthalmol* 92: 916-21
15. Joshi MM, Garretson BR (2007) Paclitaxel maculopathy. *Arch Ophthalmol* 125: 709-10
16. Colucciello M (2005) Vision loss due to macular edema induced by rosiglitazone treatment of diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 123: 1273-5
17. Ryan EH, Han DP, *et al.* (2006) Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 26: 562-70
18. Sivagnanam G (2006) Rosiglitazone and macular edema. *CMAJ* 175: 276

19. Shen LQ, Child A, *et al.* (2008) Rosiglitazone and delayed onset of proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 126: 793-9
20. Fong DS, Contreras R (2009) Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 147: 583-586 e1
21. Margherio RR, Cox MS, *et al.* (1985) Removal of epimacular membranes. *Ophthalmology* 92: 1075-83
22. Gaudric A, Fardeau C, *et al.* (1993) [Ablation of the internal limiting membrane, macular unfolding and visual outcome in surgery of idiopathic epimacular membranes]. *J Fr Ophtalmol* 16: 571-6
23. Smiddy WE, Green WR, *et al.* (1989) Ultrastructural studies of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 107: 177-85
24. Smiddy WE, Michels RG, *et al.* (1990) Morphology, pathology, and surgery of idiopathic vitreoretinal macular disorders. A review. *Retina* 10: 288-96
25. Rouhette H, Gastaud P (2001) [Idiopathic vitreomacular traction syndrome. Vitrectomy results]. *J Fr Ophtalmol* 24: 496-504
26. Shinoda K, Hirakata A, *et al.* (2000) Ultrastructural and immunohistochemical findings in five patients with vitreomacular traction syndrome. *Retina* 20: 289-93
27. Gandorfer A, Rohleder M, *et al.* (2002) Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol* 86: 902-9
28. Puliafito CA, Hee MR, *et al.* (1995) Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 102: 217-9
29. Do DV, Cho M, *et al.* (2007) Impact of optical coherence tomography on surgical decision making for epiretinal membranes and vitreomacular traction. *Retina* 27: 552-6
30. Gaudric A, Cohen D (1992) [Surgery of idiopathic epimacular membranes. Prognostic factors]. *J Fr Ophtalmol* 15: 657-68
31. Uchino E, Uemura A, *et al.* (2001) Postsurgical evaluation of idiopathic vitreomacular traction syndrome by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 132: 122-3
32. Koizumi H, Spaide RF, *et al.* (2008) Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 145: 509-17
33. Gastaud P, Betis E, *et al.* (2000) [Ultrastructural findings of epimacular membrane and detached posterior hyaloid in vitreomacular traction syndrome]. *J Fr Ophtalmol* 23: 587-93
34. Yamada N, Kishi S (2005) Tomographic features and surgical outcomes of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 139: 112-7
35. McDonald HR, Johnson RN, *et al.* (1994) Surgical results in the vitreomacular traction syndrome. *Ophthalmology* 101: 1397-402; discussion 1403
36. Melberg NS, Williams DE, *et al.* (1995) Vitrectomy for vitreomacular traction syndrome with macular detachment. *Retina* 15: 192-7
37. Gaudric A, Haouchine B, *et al.* (1999) Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 117: 744-51
38. Johnson MW, Van Newkirk MR, *et al.* (2001) Perifoveal vitreous detachment is the primary pathogenic event in idiopathic macular hole formation. *Arch Ophthalmol* 119: 215-22
39. Abdelkader E, Lois N (2008) Internal limiting membrane peeling in vitreo-retinal surgery. *Surv Ophthalmol* 53: 368-96
40. Haritoglou C, Gandorfer A, *et al.* (2003) The effect of indocyanine-green on functional outcome of macular pucker surgery. *Am J Ophthalmol* 135: 328-37
41. Haritoglou C, Gandorfer A, *et al.* (2004) Anatomic and visual outcomes after indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane in idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 138: 691-2; author reply 692
42. Haritoglou C, Eibl K, *et al.* (2004) Functional outcome after trypan blue-assisted vitrectomy for macular pucker: a prospective, randomized, comparative trial. *Am J Ophthalmol* 138: 1-5
43. Kampik A, Green WR, *et al.* (1980) Ultrastructural features of progressive idiopathic epiretinal membrane removed by vitreous surgery. *Am J Ophthalmol* 90: 797-809
44. Park DW, Dugel PU, *et al.* (2003) Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study. *Ophthalmology* 110: 62-4
45. Sakamoto H, Yamanaka I, *et al.* (2003) Indocyanine green-assisted peeling of the epiretinal membrane in proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241: 204-7
46. Bovey EH, Uffer S, *et al.* (2004) Surgery for epimacular membrane: impact of retinal internal limiting membrane removal on functional outcome. *Retina* 24: 728-35
47. Sivalingam A, Eagle RC, *et al.* (1990) "Visual prognosis correlated with the presence of internal-limiting membrane in histopathologic specimens obtained from epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology* 97: 1549-52
48. Geerts L, Pertile G, *et al.* (2004) Vitrectomy for epiretinal membranes: visual outcome and prognostic criteria. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 293: 7-15
49. Kadonosono K, Itoh N, *et al.* (1999) Capillary blood flow velocity in patients with idiopathic epiretinal membranes. *Retina* 19: 536-9
50. Gandorfer A, Messmer EM, *et al.* (2000) Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 20: 126-33
51. Kuhn F, Kiss G, *et al.* (2004) Vitrectomy with internal limiting membrane removal for clinically significant macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242: 402-8
52. Kimura T, Kiryu J, *et al.* (2005) Efficacy of surgical removal of the internal limiting membrane in diabetic cystoid macular edema. *Retina* 25: 454-61
53. Tachi N, Ogino N (1996) Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 122: 258-60.
54. Stolba U, Binder S, *et al.* (2005) Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 140: 295-301
55. Thomas D, Bunce C, *et al.* (2005) A randomised controlled feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 89: 81-6
56. Kiss CG, Richter-Muksch S, *et al.* (2007) Anatomy and function of the macula after surgery for retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 144: 872-7
57. Bonnet M (1994) Macular changes and fluorescein angiographic findings after repair of proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 14: 404-10
58. Benson SE, Schlottmann PG, *et al.* (2006) Optical coherence tomography analysis of the macula after vitrectomy surgery for retinal detachment. *Ophthalmology* 113: 1179-83
59. Schocket LS, Witkin AJ, *et al.* (2006) Ultrahigh-resolution optical coherence tomography in patients with decreased visual acuity after retinal detachment repair. *Ophthalmology* 113: 666-72
60. Gaucher D, Haouchine B, *et al.* (2007) Long-term follow-up of high myopic foveoschisis: natural course and surgical outcome. *Am J Ophthalmol* 143: 455-62
61. Ikuno Y, Sayanagi K, *et al.* (2004) Vitrectomy and internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 137: 719-24

62. Kwok AK, Lai TY, *et al.* (2005) Vitrectomy and gas tamponade without internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis. *Br J Ophthalmol* 89: 1180-3
63. Shields CL, Honavar SG, *et al.* (2001) Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology* 108: 2237-48
64. Gunduz K (2004) Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma. *Surv Ophthalmol* 49: 316-27
65. Boixadera A, Arumi JG, *et al.* (2009) Prospective Clinical Trial Evaluating the Efficacy of Photodynamic Therapy for Symptomatic Circumscribed Choroidal Hemangioma. *Ophthalmology* 116: 100-105e1
66. Rabb MF, Gagliano DA, *et al.* (1988) Retinal arterial macroaneurysms. *Surv Ophthalmol* 33: 73-96
67. Tsujikawa A, Sakamoto A, *et al.* (2009) Retinal structural changes associated with retinal arterial macroaneurysm examined with optical coherence tomography. *Retina* 29: 782-92
68. Chanana B, Azad RV (2009) Intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to retinal macroaneurysm. *Eye* 23: 493-4