

Œdème maculaire

A. Catier
R. Tadayoni
A. Erginay
P. Massin
A. Gaudric

Résumé. – L'œdème maculaire est une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle rencontrée au cours de pathologies variées. Il apparaît de façon non spécifique après une rupture de la barrière hématorétinienne dont la pathogénie n'est que partiellement comprise. Des médiateurs tels que le « vascular endothelial growth factor » (VEGF), une réaction inflammatoire, une composante tractionnelle vitréorétinienne, ou encore l'ischémie rétinienne peuvent altérer la barrière hématorétinienne. Le diagnostic et le suivi des œdèmes maculaires ont bénéficié de l'usage de la tomographie en cohérence optique qui permet d'imager et de mesurer l'épaisseur maculaire. Le traitement peut faire appel selon l'étiologie au laser, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques, à la corticothérapie locale et récemment intravitréenne, à l'acétazolamide, ou à la vitrectomie. De nouveaux médicaments anti-VEGF sont également testés. Malgré les progrès thérapeutiques, certains œdèmes maculaires conduisent à une baisse d'acuité visuelle centrale sévère.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Œdème maculaire ; Barrière hématorétinienne ; Tomographie en cohérence optique ; Photocoagulation rétinienne ; Vitrectomie postérieure ; Injection intravitréenne ; Anti-inflammatoires ; Acétazolamide

Introduction

L'œdème peut se produire dans tous les tissus où le taux de filtration capillaire dépasse la réabsorption du liquide interstitiel. Ainsi, l'œdème maculaire (OM) se définit par un épaississement de la rétine maculaire en rapport avec l'accumulation de liquide extracellulaire non compensée par les capacités de réabsorption de l'épithélium pigmentaire, l'autorégulation du débit sanguin (diminution de la pression hydrostatique), et la compliance tissulaire. La formation de logettes cystoïdes intrarétiniennes définit l'œdème maculaire cystoïde (OMC). Toutes les affections entraînant un OM ont en commun une rupture de la barrière hématorétinienne (BHR) externe et/ou interne. C'est une complication fréquente des vasculopathies rétinienne telles que la rétinopathie diabétique ou les occlusions veineuses rétinienne. C'est également une complication connue de la chirurgie de la cataracte, et une cause de baisse visuelle au cours des uvéites postérieures ou des rétinopathies pigmentaires.

Physiopathologie

La transparence rétinienne est assurée par l'intégrité des BHR, par le maintien d'un gradient de pression oncotique entre le milieu vitréorétinien et la choroïde, et par l'épithélium pigmentaire qui assure une déshydratation active de la rétine.

La BHR interne est constituée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales, leur membrane basale et les péricytes. Les

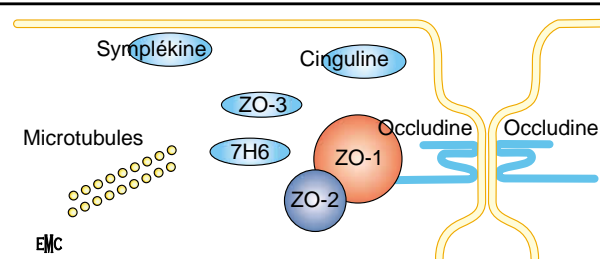


Figure 1 Structure moléculaire des tight-junctions d'après Antonetti. [8]

cellules de l'épithélium pigmentaire et leurs jonctions serrées composent la BHR externe. À l'état normal, les mouvements de fluides à travers la paroi des capillaires rétinienne sont régulés par la BHR interne. Le passage de métabolites (ions, glucose) du compartiment plasmatique vers les cellules rétinienne s'effectue à travers la cellule endothéliale par transport vésiculaire (micropinocytose). En revanche, les grosses molécules telles que les protéines restent dans le compartiment intravasculaire. Dans certaines conditions pathologiques, l'ouverture des jonctions serrées [50, 57] permet le passage intercellulaire d'eau et de protéines, mais un flux transcellulaire par augmentation de vésicules intracellulaires est également possible [32, 132].

Il existe plusieurs protéines intervenant dans la formation de ces jonctions serrées. Les mieux étudiées sont les protéines transmembranaires comme l'occludine, les protéines de type « membrane-associated » appartenant à la famille des guanylates kinases comme les « zonula-occludens » 1, 2 et 3 (ZO-1, ZO-2, ZO-3), et les protéines structurales telles les claudines, la cinguline, la sympleskine et la 7H6⁵. Il semblerait que la ZO-1 soit au centre du complexe de jonction serrée en reliant les protéines transmembranaires aux protéines du cytosquelette cellulaire (Fig. 1).

La rupture de la BHR est un phénomène complexe faisant intervenir de nombreuses interactions, notamment entre les cellules endothéliales et les cellules gliales ou neuronales rétinienne [8, 11, 118]

A. Catier (Chef de clinique des Universités-Assistant des Hôpitaux)
Adresse e-mail : antoine.catier@lrb.ap-hop-paris.fr
R. Tadayoni (Chef de clinique des Universités-Assistant des Hôpitaux)
A. Erginay (Praticien hospitalier)
P. Massin (Praticien hospitalier)
A. Gaudric (Professeur des Universités, Praticien hospitalier)
Service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, Université Paris 7, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France.

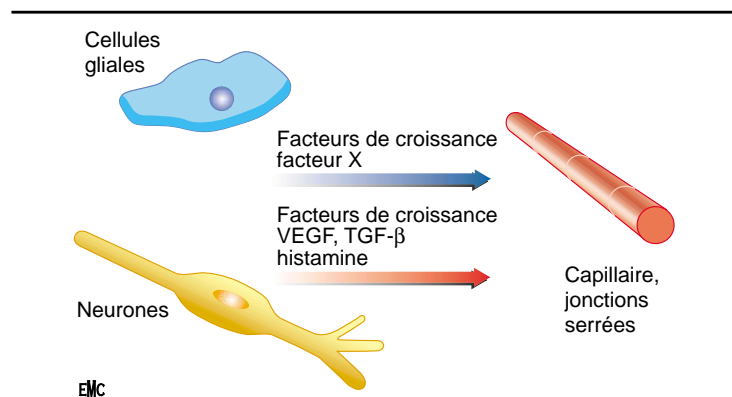


Figure 2 Relations entre les cellules gliales ou neuronales et les capillaires rétiniens illustrant le rôle de ces cellules dans la régulation des jonctions serrées de la BHR interne d'après Antonetti.^[8]

Par exemple, on a montré que les cellules gliales peuvent synthétiser du *vascular endothelial growth factor* (VEGF), ce qui a pour effet la réduction et la redistribution de l'occludine au niveau des cellules endothéliales.^[12] À l'inverse, on a montré qu'il était possible d'augmenter l'expression des protéines de jonctions au niveau de la BHR par des facteurs synthétisés par les astrocytes^[50] (Fig. 2).

Les autres paramètres régulant les mouvements de fluides transrétiniens sont le gradient de pression oncotique, la pression hydrostatique et le transport liquidien actif assuré par l'épithélium pigmentaire. En effet, en l'absence de rupture de la BHR, il existe un gradient de pression oncotique tendant à déplacer l'eau d'une part vers le milieu intravasculaire (gradient de 25 mmHg), et d'autre part vers le milieu choroïdien (gradient de 16 mmHg). En fait, les mouvements d'eau vers le compartiment intravasculaire sont quasi inexistants grâce à la pression hydrostatique qui s'oppose à la pression oncotique.^[21] Par ailleurs, la rétine est également protégée de l'hydratation par un mécanisme de déshydratation active mise en œuvre par l'épithélium pigmentaire. Les cellules de l'épithélium pigmentaire sont en effet capables de réabsorber 2 ml/24 h, permettant entre autres un flux liquidien transrétinien permanent.

En fait, les mécanismes aboutissant à la formation de l'OM, et notamment ceux altérant la BHR interne, restent encore incertains et dépendent de nombreux facteurs variables selon l'étiologie de l'OMC. Ils peuvent être d'origine métabolique, mécanique, inflammatoire, ischémique, hydrostatique, voire toxique. Quels qu'ils soient, il existe fréquemment une relation entre ces différents mécanismes.

FACTEURS MÉTABOLIQUES

Chez les patients diabétiques, l'augmentation de la perméabilité vasculaire précède le développement de la rétinopathie diabétique,^[25, 75] et s'aggrave avec la durée d'évolution de la maladie et le mauvais équilibre glycémique.^[88] Plusieurs facteurs biochimiques ont été étudiés pour expliquer la rupture de la BHR chez les diabétiques.

La voie du sorbitol ainsi que les anomalies de glycation du collagène seraient impliquées dans l'épaississement de la membrane basale rencontré au cours du diabète, ainsi que dans la raréfaction des péricytes,^[45] ce qui perturberait la régulation du débit sanguin par ces cellules contractiles. Néanmoins, les répercussions de ces modifications anatomiques sur la rupture de la BHR ne sont pas encore clairement établies. En revanche, la voie du sorbitol et les produits avancés de la glycation sont également impliqués dans la régulation d'expression du VEGF^[81] dont le rôle sur la BHR est mieux connu. On a montré que le VEGF induisait précocement une rupture de la BHR au niveau des veinules et des capillaires de la rétine interne,^[105] alors qu'aucun récepteur du VEGF n'a pu être retrouvé au niveau de l'épithélium pigmentaire.

Le VEGF peut être sécrété à partir des cellules gliales de la rétine interne, des cellules ganglionnaires, des péricytes, des cellules

endothéliales ou de l'épithélium pigmentaire.^[2, 4] Sa sécrétion en excès peut apparaître précocement dans l'atteinte hyperglycémique de la rétine^[96] mais également au cours des occlusions veineuses, ou de pathologies non ischémiques comme l'OM du pseudophake, les rétinoblastomes, les uvéites, ou les mélanomes choroïdiens.^[133] La stimulation du récepteur du VEGF entraînerait une phosphorylation de différentes protéines cellulaires. Bien que les mécanismes d'action de ce VEGF ne soient pas encore bien compris, il est probable qu'il agisse au niveau paracellulaire et transcellulaire. Ainsi, Antonetti a montré que la phosphorylation de l'occludine et de la ZO-1 provoquerait une modification de canaux paracellulaires, associée à une ouverture de la jonction serrée par internalisation de ces protéines.^[9] La restitution de la BHR par les corticoïdes serait d'ailleurs secondaire à une inhibition de la phosphorylation de l'occludine.^[10] En revanche, Feng^[34] n'a pas retrouvé de fenestration intercellulaire induite par le VEGF, mais une transduction du signal par l'intermédiaire de vésicules intracellulaires (caveolae) permettant l'activation de NO synthase et la formation de NO. Cette voie serait d'ailleurs commune à d'autres facteurs de croissance^[34] comme le *platelet-derived growth factor* (PDGF) ou la protéine kinase C (PKC). Les liens entre la PKC et le VEGF sont étroits puisque chacun peut agir sur la BHR par l'intermédiaire de l'autre.^[3, 81]

Les autres facteurs de croissance pouvant modifier la BHR sont l'*insulin-like growth factor* (IGF-1), le PDGF, et le *fibroblast growth factor* (FGF) qui peut augmenter l'expression du VEGF au niveau des cellules endothéliales.^[8] Néanmoins, leur rôle dans la rupture de la BHR est moins étudié que celui du VEGF.

L'histamine est un autre facteur dont la synthèse rétinienne est augmentée chez les rats diabétiques,^[66] mais dont l'action serait beaucoup moins puissante que celle du VEGF. Le mécanisme exact de rupture de la BHR médiée par l'histamine est encore discuté. Gardner a montré que la réduction de l'expression de la ZO-1 par l'histamine entraînerait une augmentation de la perméabilité intercellulaire.^[49] La stimulation des récepteurs à l'histamine est également responsable d'une augmentation de calcium intracellulaire et d'une activation de la PKC.^[65] L'augmentation de perméabilité induite par l'histamine est réversible après administration d'antihistaminique et d'insuline.^[48]

FACTEURS MÉCANIQUES

Schepens et Sebag, en observant que les fibres vitréennes ont une orientation antéropostérieure avec une forte adhérence sur les cellules de Müller via la limitante interne, ont depuis longtemps suspecté le rôle de l'interface vitréorétinien comme facteur mécanique déclenchant l'OM.^[110, 111]

Par exemple certaines observations, telle celle de Nasrallah, ont montré que les yeux diabétiques présentant une maculopathie œdémateuse ont moins fréquemment un décollement postérieur du vitré (DPV) que ceux qui n'ont pas d'œdème maculaire.^[95] Par la suite, ces études furent délaissées car elles étaient fondées sur des observations cliniques. Or, le diagnostic de décollement vitréomaculaire complet ou incomplet est largement sous-estimé par un simple examen biomicroscopique du fond d'œil, aussi soigneux fût-il. Finalement, la tomographie en cohérence optique (OCT) a modulé les observations de Nasrallah en distinguant les cas où il existe un DPV complet, de ceux qui présentent un DPV incomplet avec attache fovéolaire persistante et encore de ceux qui, bien que le vitré reste attaché à la papille, ont un décollement vitréomaculaire. Ainsi, on a pu observer chez le sujet normal,^[128] comme lors de situations pathologiques telles que les menaces de trou maculaire,^[55] ou l'œdème maculaire diabétique,^[85] que le DPV commence par un décollement périphérique de la hyaloïde postérieure. Cela implique que celle-ci reste adhérente au centre de la dépression fovéolaire pendant une durée prolongée, pouvant alors transmettre au tissu nerveux la traction à laquelle elle est soumise (Fig. 3). Cette traction n'a habituellement pas de conséquence sur une macula normale, mais elle peut aggraver la tendance à l'œdème en cas de rupture de la BHR, ce qui donne un regain de légitimité à l'hypothèse mécanique.

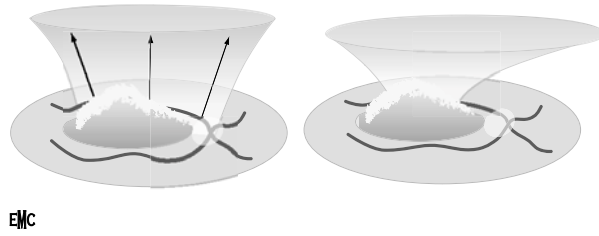


Figure 3 Cinétique du décollement postérieur du vitré. L'anneau prépapillaire se détache alors qu'il persiste une attache vitréofovéolaire susceptible de participer à la formation d'un OM.

En dehors de son rôle purement mécanique, le vitré exacerberait l'effet des facteurs métaboliques ou vasculaires participant à la rupture de la BHR. Au niveau métabolique, le vitré servirait en effet de réservoir de facteurs de croissance dont le passage dans la cavité vitréenne serait facilité par la rupture de la BHR interne. Ces facteurs de croissance se concentrant dans la région maculaire aggraveraient l'œdème. Cette hypothèse pourrait expliquer que la vitrectomie dans d'autres indications que l'œdème tractionnel ait un effet bénéfique transitoire sur l'œdème^[85] en vidant provisoirement le « réservoir vitréen » de ses facteurs de croissance. Un vitré pathologique pourrait également gêner la redistribution de l'oxygène à la surface de la rétine. Pour supporter cette hypothèse, Stefansson a mesuré la pression en oxygène à la surface de la rétine de chats, chez lesquels avait été induite une occlusion de branche veineuse.^[116] Dans un tiers des yeux, une vitrectomie avait été réalisée préalablement. Les auteurs ont observé une chute très significative de la pression partielle d'oxygène prérétinienne après réalisation de l'occlusion veineuse dans les yeux non vitrectomisés. En revanche, dans les yeux vitrectomisés, la chute de la pression partielle d'oxygène prérétinienne a été beaucoup plus modérée.

FACTEURS INFLAMMATOIRES

Dans les OMC associés aux uvéites, la part de l'inflammation dans la rupture de la BHR est évidemment prédominante. Dans cette condition, des médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines ou des cytokines pro-inflammatoires comme le *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) ou l'interleukine 1 (IL1 α , IL1 β) ont été retrouvés.^[36, 80] Ces cytokines peuvent agir directement sur la BHR, soit au niveau des jonctions serrées, soit au niveau transculturelle ou encore en entraînant une nécrose des cellules endothéliales.^[22] Mais ils peuvent également agir par l'intermédiaire du VEGF. En effet, une régulation d'expression entre le VEGF, le TNF α et l'IL1 a été montrée au cours d'uvéites auto-immunes expérimentales.^[80]

Dans l'OM du pseudophake, l'activation de la phospholipase A₂ en réponse au traumatisme chirurgical serait responsable d'une synthèse accrue de prostaglandines, de leucotriènes ou de *platelet activating factor* (PAF). Ainsi, on a pu observer une augmentation de la concentration en prostaglandines (PGE₁, PGE₂, PGF α) intraoculaires persistant plusieurs semaines après la chirurgie.^[70] Histologiquement, des cellules inflammatoires, des périphlébites avec infiltrats lymphocytaires, et des transsudats éosinophiles ont été individualisés tant au niveau de la rétine que des procès ciliaires et de l'iris.^[83] Enfin, l'intérêt du traitement par anti-inflammatoires topiques au cours du syndrome d'Irvine-Gass^[40, 42] tendrait à montrer la participation de la réaction inflammatoire dans cette étiologie.

Certains médiateurs de l'inflammation ont également été retrouvés dans l'OM diabétique. La participation de l'inflammation dans la physiopathologie de la rétinopathie diabétique semble donc réelle. Néanmoins, il est difficile de savoir s'il s'agit d'un facteur déclenchant ou d'une conséquence de la rupture de la BHR. Il semblerait que les rapports entre l'inflammation et l'OM diabétique soient réciproques et passent par la synthèse du VEGF. En effet, le facteur déclenchant pourrait être l'adhésion leucocytaire au niveau des cellules endothéliales dont on a montré qu'elle se faisait précocement au cours de la rétinopathie diabétique, par

l'intermédiaire des molécules d'adhésion (ICAM-1).^[94] Expérimentalement, il est d'ailleurs possible de restituer l'intégrité de la BHR en inhibant l'adhésion leucocytaire par l'utilisation d'anticorps anti-ICAM-1.^[94] Cette adhésion est responsable d'une mort cellulaire endothéliale. Initialement compensée, la mort cellulaire aboutit à terme à la formation de capillaires acellulaires. L'ischémie induite par ces capillaires entraînerait finalement une augmentation d'expression du VEGF.^[1] Inversement, la réaction inflammatoire pourrait être une conséquence des anomalies métaboliques rencontrées au cours du diabète. En effet, le VEGF dont la synthèse est également accrue précocement par l'hyperglycémie, est susceptible d'augmenter l'expression d'ICAM-1 et l'adhésion leucocytaire.^[79]

Ainsi, en dehors du rôle déclenchant de l'inflammation sur l'OM, par exemple au cours des uvéites, il est probable que toute rupture de la BHR stimule l'afflux de cellules inflammatoires intraoculaires, majorant l'effet du processus initial sur l'apparition d'un OM.

FACTEURS VASCULAIRES

L'hypoxie locale du tissu rétinien observée au cours des occlusions veineuses ou de la rétinopathie diabétique s'associe fréquemment à la formation de microanévrismes en bordure des territoires non perfusés. L'hypoxie est d'ailleurs un des paramètres pouvant entraîner une augmentation de synthèse du VEGF.^[2] Les diffusions observées sur l'angiographie fluorescéinique à partir de ces microanévrismes témoignent d'une rupture de la BHR interne qui est probablement majorée par les anomalies hémodynamiques rencontrées dans ces pathologies. Ainsi, l'augmentation locale du flux sanguin rétinien dans les capillaires maculaires et la perte de l'autorégulation du flux sanguin rétinien en cas de rétinopathie diabétique favoriseraient les diffusions transcapillaires.^[113] L'ischémie pourrait également entraîner une rupture de la BHR externe comme en témoignent les travaux expérimentaux de Tso^[126] pour qui ces lésions précéderaient même l'atteinte de la BHR interne.

Lorsque la BHR interne est rompue, les mouvements liquidiens intrarétiniens deviennent principalement tributaires de la pression hydrostatique et de la pression oncotique. L'augmentation de la pression hydrostatique peut être secondaire à des facteurs locaux comme dans les occlusions veineuses^[59] ou systémiques comme dans l'hypertension artérielle maligne.^[127] Néanmoins, compte tenu des capacités de réabsorption de l'épithélium pigmentaire, il est peu probable que l'augmentation de la pression hydrostatique soit à elle seule responsable d'un OM.

Anatomopathologie

La macula est une région anatomiquement prédisposée à l'accumulation liquidienne. En effet, l'orientation horizontalisée des fibres de Henle (axones des cônes rejoignant les cellules bipolaires) entraîne une certaine laxité tissulaire facilitant la formation de logettes. En plus de ces considérations anatomiques, la macula est une zone où se concentrent beaucoup de cellules à haute activité métabolique. Ainsi, toute pathologie inflammatoire, vasculaire ou métabolique se répercute en premier lieu au niveau maculaire.^[36]

Néanmoins, le support anatomique de l'OMC, c'est-à-dire l'importance relative de l'accumulation initiale de liquide intracellulaire versus extracellulaire, reste encore discuté. En effet, les rares études histologiques sont contradictoires :^[37, 52, 137] Gass a montré que l'accumulation de liquide extracellulaire comprimait les cellules de Müller qui formaient ainsi les parois des logettes cystoïdes. Néanmoins, Fine et Brucker ont mis en évidence la présence de lésions ischémiques essentiellement intracellulaires au niveau des cellules de Müller. Les espaces cystoïdes représenteraient alors les cellules de Müller ballonnisées. Ces différences de résultat peuvent s'expliquer par des techniques de fixation différentes,^[52] et surtout par un examen histologique pratiqué à des stades différents de l'œdème.

En effet, à un stade plus évolué, le compartiment extracellulaire semble être préférentiellement atteint avec formation de logettes

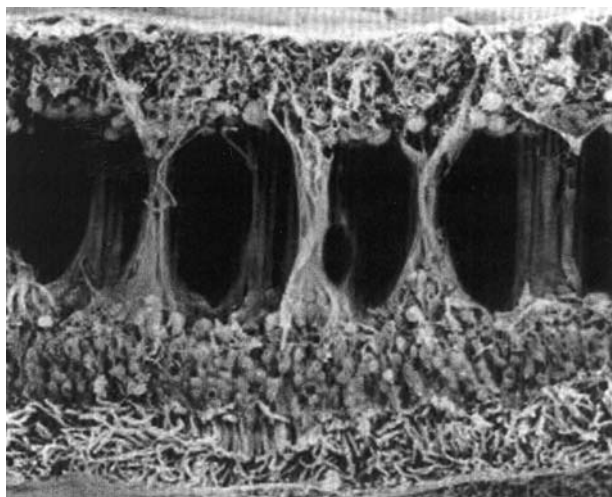


Figure 4 Aspect de l'OM en microscopie électronique d'après Antcliff montrant les cellules de Müller espacées par l'accumulation de liquide dans le compartiment extracellulaire. [5]

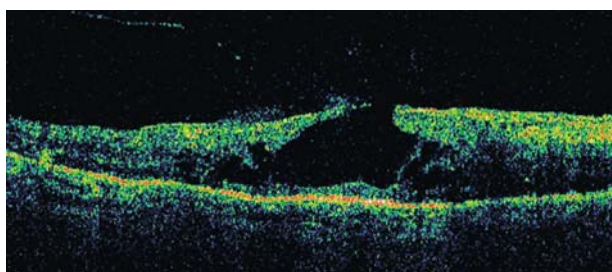


Figure 5 Aspect en Stratus OCT3000 de trou lamellaire dans le cadre d'un OM diabétique chronique, associé à la présence d'attache vitréofovéolaire sur le bord du trou lamellaire. On observe la préservation des couches rétiniennes externes correspondant aux photorécepteurs.

cystoïdes. Celles-ci apparaissent comme des kystes intrarétiniens sur les coupes histologiques. En réalité, elles forment par coalescence un véritable espace liquidien intrarétinien entrecoupé par des « piliers » représentés par les cellules de Müller restantes [5] (Fig. 4). L'accumulation de liquide se fait essentiellement au niveau des couches rétiniennes externes (plexiforme externe et nucléaire interne). [51, 52] Ceci s'expliquerait par une résistivité hydraulique accrue au niveau des couches plexiformes interne et externe, « cloisonnant » ainsi l'accumulation liquidienne soit entre ces deux couches lors d'une atteinte de la BHR interne, soit entre la plexiforme et la membrane limitante externe lors d'une atteinte de la BHR externe. [6] Par ailleurs, les logettes cystoïdes peuvent devenir coalescentes et aboutir à la formation d'un trou lamellaire dans les cas évolués (Fig. 5).

Enfin, l'OMC peut être associé à d'autres anomalies structurales telles que des décollements séreux rétiniens [51] qui n'ont pas toujours de valeur péjorative en termes de baisse d'acuité visuelle.

Diagnostic

CLINIQUE

■ Symptomatologie

Les signes fonctionnels de l'OMC sont peu spécifiques.

La baisse d'acuité visuelle (BAV) est très variable. Parfois, l'acuité visuelle peut rester presque normale, mais habituellement la BAV est proportionnelle à l'épaississement rétinien lorsqu'il n'existe pas d'autre cause de BAV associée (hyalite, ischémie rétinienne, altération du métabolisme des photorécepteurs...) et que l'OM évolue depuis peu de temps. [63, 97, 99] Enfin, une amélioration de l'acuité visuelle est possible en cours de journée.

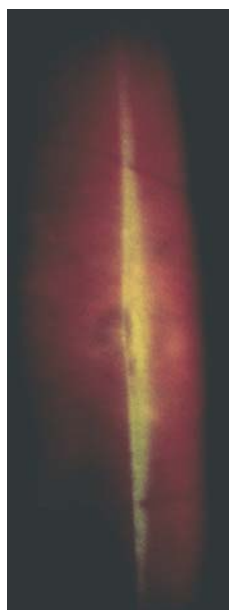


Figure 6 Aspect biomicroscopique d'un OMC. Visualisation avec une fente lumineuse fine du bombement de la ligne de profil antérieure et d'une logette cystoïde centrale.

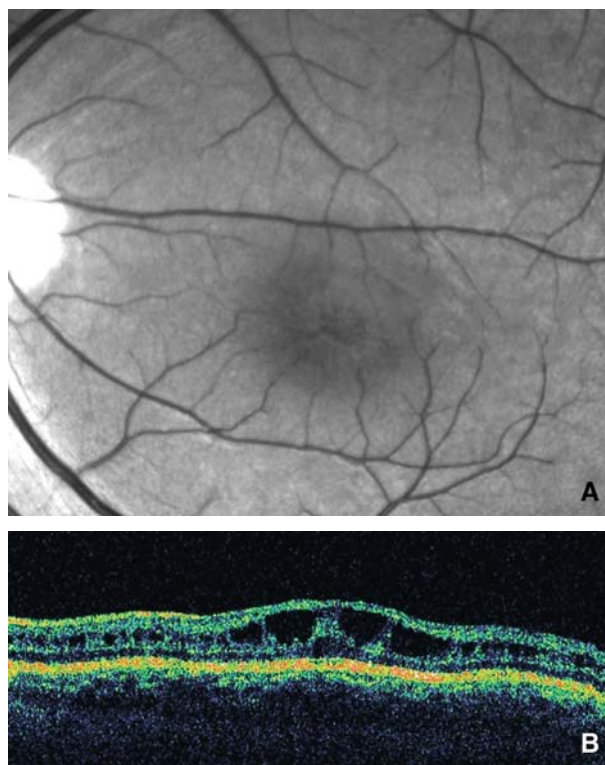


Figure 7 Cliché en anérythre et aspect en stratus OCT d'un rétinosischisis juvénile lié à l'X.

L'OMC se manifeste plus rarement par une micropsie, des métamorphopsies, un scotome central positif.

■ Examen clinique

Le diagnostic est essentiellement clinique par la mise en évidence d'un épaississement rétinien qui se traduit indirectement par une perte du reflet fovéolaire et par la présence d'un point jaune sous-rétinien en cas d'OMC. L'examen de la macula en fente fine au biomicroscope et avec un verre de contact pour l'examen du pôle postérieur (type centralis direct Volk) permet de voir le bombement de la ligne de profil antérieure, ainsi que les logettes cystoïdes qui apparaissent particulièrement en rétro-illumination (Fig. 6). Mais dans 5 à 10 % des cas, le diagnostic ne peut être affirmé cliniquement du fait d'un épaississement rétinien trop modéré. [91]

Le principal diagnostic différentiel de l'OMC est le rétinosischisis juvénile lié au chromosome X (Fig. 7).

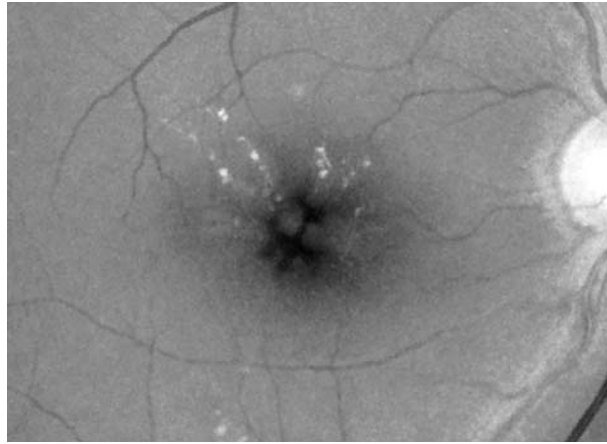


Figure 8 Cliché en lumière bleue permettant de visualiser les logettes cystoïdes centrales refoulant le pigment xanthophylle.

■ Méthodes d'exploration

Angiographie fluorescéinique et vitréofluorométrie

L'angiographie en fluorescence permet essentiellement de visualiser les diffusions de fluorescéine secondaires à la rupture de la BHR et de préciser le caractère focal ou diffus de l'œdème maculaire. Elle n'est pas à elle seule suffisante pour diagnostiquer un œdème maculaire car les diffusions ne sont pas toujours associées à un épaissement rétinien. Seule la visualisation de l'accumulation du colorant dans des logettes centrales permet de confirmer la présence d'un OMC. Dans ces cas, les clichés sans préparation en lumière bleue permettent aussi de voir assez souvent un defect au sein du pigment xanthophylle qui est refoulé par les logettes^[87] (Fig. 8). Cet aspect est réversible et n'a pas de valeur pronostique particulière.

Les clichés précoces de l'angiographie détectent les dilatations capillaires, et la diffusion progressive du colorant qui s'accumule au sein des logettes cystoïdes sur les clichés tardifs (Fig. 9). Une logette centrale est parfois visible. Elle est souvent la dernière à se remplir et représente plutôt un facteur pronostique péjoratif.^[24] Pour une analyse complète, la réalisation de clichés tardifs à 10 minutes ou plus est donc très importante afin de visualiser les logettes cystoïdes. Certains ont proposé de quantifier les diffusions par imagerie digitalisée du fond d'œil^[103] mais l'importance des diffusions n'est pas toujours corrélée à l'épaississement maculaire (Fig. 10) ou à la baisse d'acuité visuelle.^[91, 97, 112, 115, 136]

Dans le même ordre d'idée, il est possible d'évaluer les diffusions de fluorescéine dans le vitré par fluorométrie,^[25, 75] mais les résultats

sont équivalents à ceux de l'angiographie fluorescéinique : la présence de fluorescéine dans le vitré témoigne d'une rupture de la BHR sans corrélation avec la BAV.

D'autres méthodes d'évaluation plus objectives sont donc apparues telles que la tomographie en cohérence optique (ou *optical coherence tomography* [OCT]), le *retinal thickness analyser* (RTA) ou le *scanning laser ophthalmoscope* (SLO).

Tomographie en cohérence optique (OCT)

L'OCT est une nouvelle technique d'imagerie du fond d'œil, non invasive, de haute résolution, qui permet d'obtenir *in vivo* des images en coupe de la rétine, et d'obtenir des mesures de l'épaisseur rétinienne, en particulier au niveau de la macula. Le principe technique de l'OCT s'apparente à une échographie réalisée non pas avec des ultrasons mais avec un faisceau laser de basse cohérence, permettant d'augmenter sa résolution. L'image obtenue s'apparente à une coupe histologique (Fig. 11) mais ne doit pas y être assimilée car la réflectivité des couches rétinienne dépend de nombreux facteurs (biréfringence, dispersion, réflexion et focalisation du signal).^[19] Ainsi, toute anomalie de composition ou de morphologie d'une structure rétinienne peut se traduire par un changement de sa réflectivité.

Actuellement, la résolution de la dernière version de l'OCT (Stratus OCT3000, Zeiss Instruments, États-Unis) est de l'ordre de 7 à 10 μm et varie de façon inversement proportionnelle à la taille des coupes car le nombre de mesures par coupe est invariable (100 en OCT 1 ou 2 ; 512 pour le Stratus OCT3000).

Cet examen permet une analyse à la fois quantitative et qualitative de l'OM en étudiant les modifications structurales intrarétiniennes et l'interface vitréofovéolaire grâce à une image bidimensionnelle.^[104]

La mesure de l'épaisseur maculaire est effectuée avec un logiciel de cartographie maculaire ou « *mapping* ». Pour chaque œil, six coupes OCT radiaires de 6 mm de long sont réalisées, toutes centrées sur le point de fixation fovéolaire mais décalées l'une par rapport à l'autre d'un angle de 30 degrés. Sur chacune des coupes, l'épaisseur rétinienne est calculée au niveau des 100 (OCT 1 ou 2) ou 512 (Stratus OCT3000) points régulièrement espacés, soit un total de 600 et 3072 mesures respectivement en OCT 1 ou 2 et avec le Stratus OCT3000. Il y a relativement plus de valeurs mesurées dans la zone centrale qu'en périphérie. Les résultats de la cartographie sont présentés de deux façons. Une représentation en couleur où les couleurs chaudes montrent les zones d'épaississement rétinien et les couleurs froides les zones d'épaisseurs normales. La seconde représentation donne la moyenne de l'épaisseur rétinienne dans les différents secteurs de la grille ETDRS, elle-même constituée de trois

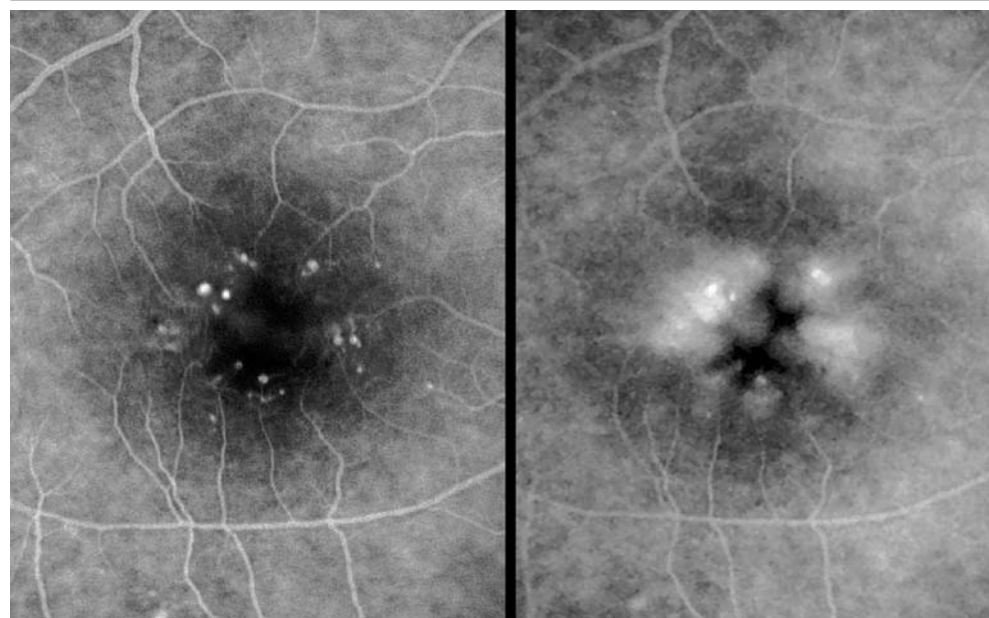


Figure 9 Angiographie en fluorescence d'un OM diabétique. Gauche : cliché précoce visualisant les microanévrismes. Droite : cliché tardif visualisant l'accumulation du colorant au sein des logettes cystoïdes.

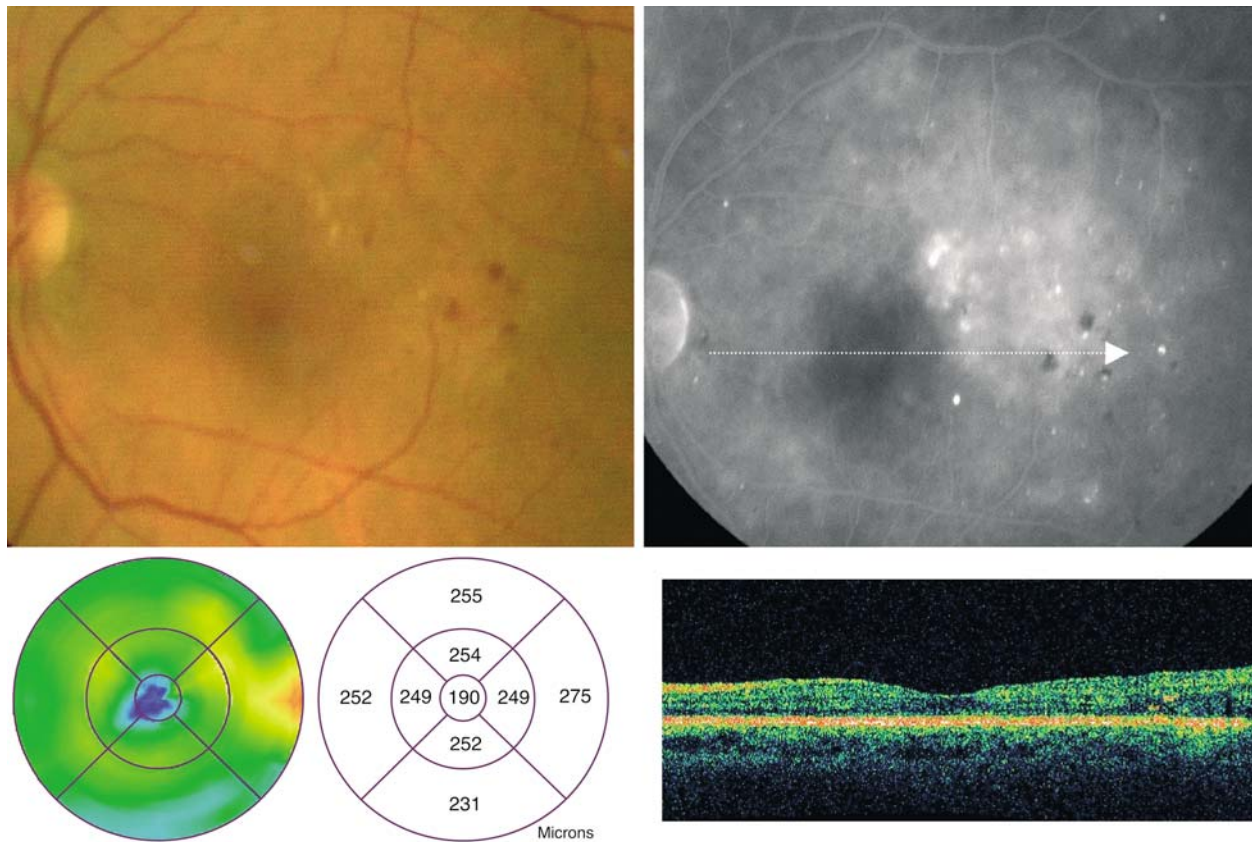


Figure 10 OM diabétique : exemple d'épaississement rétinien non corrélé avec l'importance des diffusions observées sur l'angiographie en fluorescence. Celles-ci s'étendent sur plus de deux diamètres papillaires dans l'aire maculaire temporale, alors que l'épaississement est peu marqué et reste à distance de la macula.

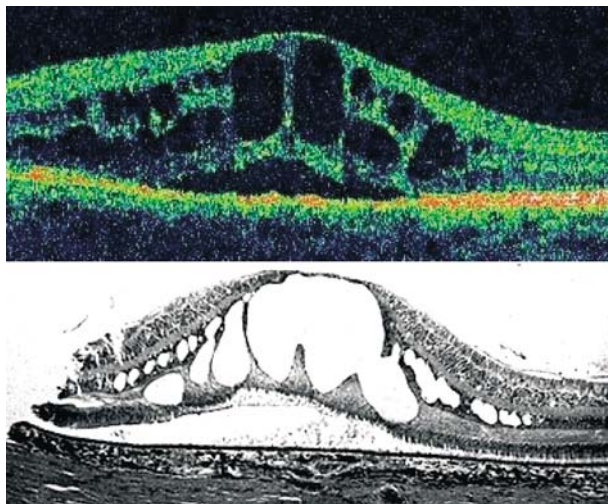


Figure 11 Comparaison de l'image obtenue en OCT et d'une coupe histologique d'un OMC avec décollement séreux rétinien.

cercles concentriques de 1000, 3000 et 6000 μm de diamètre centrés sur le point de fixation. La macula est ainsi divisée en neuf territoires différents dans chacun desquels figure l'épaisseur rétinienne moyenne (Fig. 12). La valeur du point central est une donnée importante car elle représente l'épaisseur rétinienne fovéolaire et serait probablement la valeur la mieux corrélée à l'acuité visuelle.^[62] Ces mesures représentent un progrès majeur dans la prise en charge de l'œdème maculaire.

La reproductibilité des mesures d'épaisseur rétinienne par réalisation d'une cartographie est bonne^{63,84} à condition de réaliser des coupes passant toutes par la fovea. Or, en cas d'OM, la dépression fovéolaire a souvent disparu. Le repère le plus fiable est alors l'image du dôme hyporéfléctif intrarétinien correspondant aux fibres de Henle. Dans ces conditions, la marge d'erreur avec l'OCT 1 ou 2 a été évaluée à 20 μm quand il existe un épaississement rétinien (10 μm lorsque la rétine est normale). Le coefficient de reproductibilité intraobservateur a été évalué avec la première

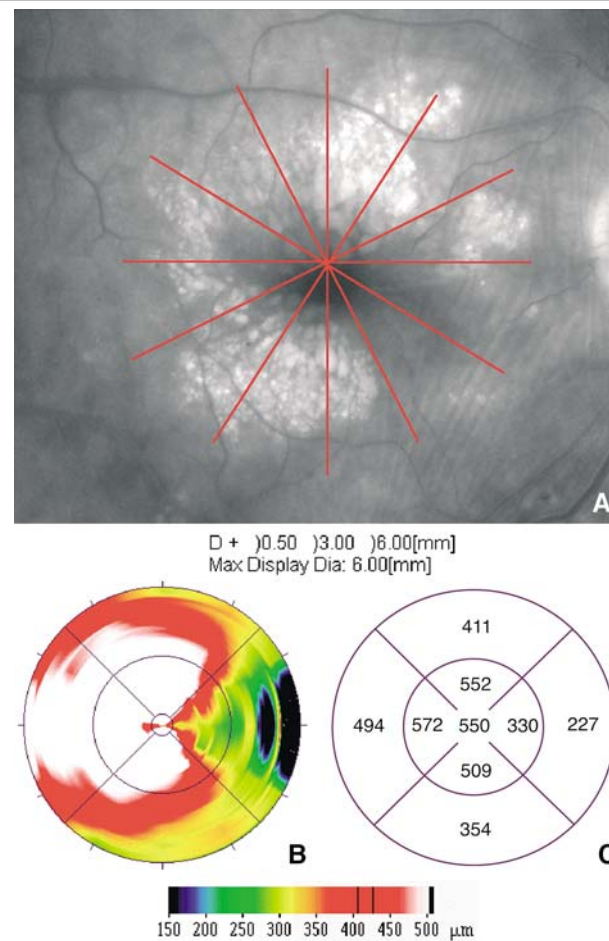


Figure 12 Exemple de mapping avec le Stratus OCT3000. A. Angiographie fluorescéinique avec les six coupes radiales. B. Carte « du relief maculaire » où les couleurs blanc et rouge montrent les zones d'épaississement rétinien et les couleurs froides les zones d'épaisseur normales. C. Grille ETDRS avec l'épaisseur moyenne rétinienne dans ses neuf secteurs.

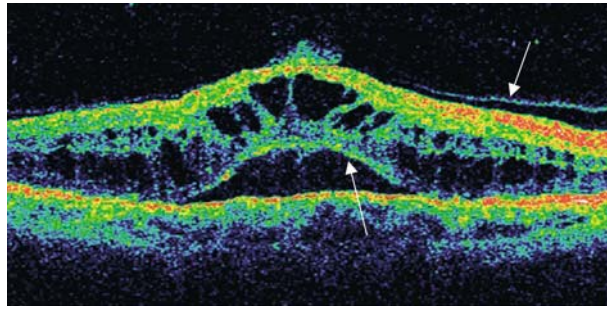


Figure 13 Image en OCT d'un OMC diabétique avec visualisation des logettes cystoïdes hyporéfléctives, d'un décollement séreux rétinien à limite antérieure plutôt régulière et bien limitée (flèche), et d'une attache vitréofovéolaire persistante (flèche). La limite de la hyaloïde postérieure ne dépasse pas le dôme de l'OM suggérant l'absence de syndrome tractionnel.

version de l'OCT à $\pm 5\%$ pour un sujet sain, et $\pm 6\%$ pour un patient présentant un OM.^[84] Dans certains types d'OMC, l'épaisseur maculaire a tendance à être corrélée avec la baisse d'acuité visuelle.^[62, 63, 99]

L'OMC se présente en OCT sous forme de lacunes hyporéfléctives bien limitées comparables aux logettes angiographiques, associées à un épaissement rétinien.^[99] Lorsqu'elles sont centrales, celles-ci occupent habituellement toute l'épaisseur rétinienne. L'OCT a aussi l'avantage d'objectiver des décollements séreux rétiens infracliniques associés dans certains cas à l'OM.^[99] Enfin, cet examen permet d'analyser l'état du vitré et notamment les rapports de la hyaloïde postérieure avec la rétine. Lorsque la hyaloïde postérieure est partiellement détachée de la rétine, elle est facilement visualisée. On peut alors distinguer un signal fin, modérément réflectif, linéaire et souvent continu, séparé de la rétine par un espace clair ou non réflectif (Fig. 13). Elle peut soit passer en pont devant le pôle postérieur en restant attachée à la papille et au pourtour du pôle postérieur, soit garder aussi une attache maculaire donnant un aspect biconvexe sur une coupe linéaire. Parfois, la hyaloïde apparaît épaissie, très hyperréfléctive, tendue, quasi rectiligne, attachée à la macula dont le soulèvement important prend la forme d'un toit de

pagode avec de larges cavités pseudokystiques intrarétiniennes hyporéfléctives^[69, 85] (Fig. 14). Cet aspect caractéristique en OCT correspond à l'œdème maculaire tractionnel tel qu'il a été décrit par Lewis en biomicroscopie en 1992.^[78] Quant au corps vitré lui-même, il peut donner quelques échos réflectifs en avant de la hyaloïde postérieure lorsque celle-ci est partiellement détachée de la rétine (Fig. 13). Cependant, les échos ne sont pas suffisamment différents du bruit de fond pour affirmer qu'ils sont bien dus au vitré. Ainsi, lorsque la hyaloïde postérieure n'est pas visible sur les coupes, les échos prérétiniens ne permettent pas de dire s'il s'agit du vitré non détaché, ou du liquide rétrohyaloïdien d'un vitré complètement décollé.

L'OCT est donc une méthode particulièrement sensible, reproductible, non invasive et rapide, ce qui en fait un outil précieux dans la surveillance des OMC.

Étiologies

L'OM a été décrit en association avec de nombreuses pathologies répertoriées dans le Tableau 1.

POSTOPÉRATOIRES

Un OM peut compliquer diverses interventions chirurgicales oculaires et notamment la chirurgie des décollements de rétine (Fig. 15), les kératoplasties transfixiantes... Nous évoquerons essentiellement l'OM du pseudophake qui est l'étiologie la plus fréquente.

■ Historique et incidence

Décrit pour la première fois en biomicroscopie par Irvine en 1953,^[67] puis repris par Gass et Norton en angiographie en 1966,^[51] ce syndrome est reconnu comme étant la cause la plus fréquente de BAV après chirurgie de cataracte. Néanmoins son incidence, difficile à évaluer, reste très variable en fonction des études.^[44] Cette difficulté est secondaire aux nombreux facteurs qui peuvent

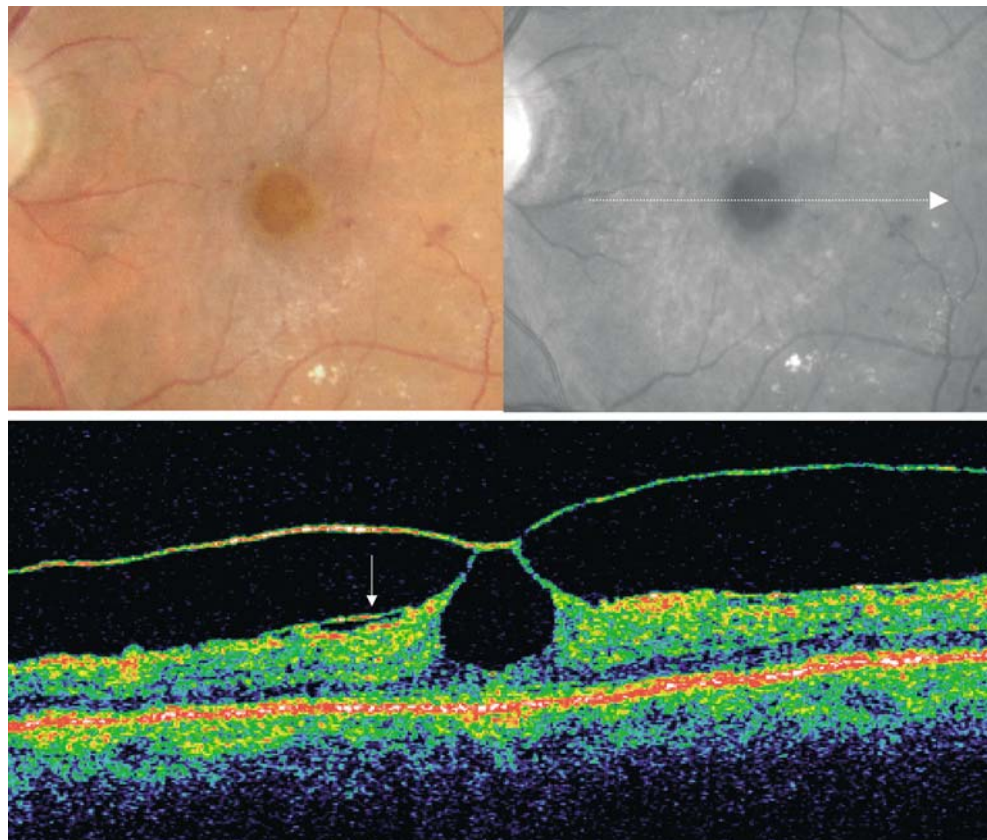


Figure 14 OM diabétique tractionnel. Le fond d'œil (gauche) et le cliché bleu (droite) montrent un aspect de pseudotrou maculaire associé à un reflet brillant de la hyaloïde postérieure. L'OCT objective la persistance de l'attache vitréofovéolaire au sommet de l'OM avec un aspect biconvexe de la hyaloïde postérieure dépassant le sommet de l'OM, ainsi qu'une membrane épimaculaire (flèche).

Tableau 1. – Étiologies des œdèmes maculaires d'après Flach. [44]

POSTOPÉRATOIRES	Cataracte (syndrome d'Irvine-Gass), capsulotomie au laser YAG Détachement de rétine Glaucome Kératoplastie transfixiante, etc.
VASCULAIRES	Maculopathie diabétique Occlusions veineuses et artérielles Télangiectasies, angiomatoses Rétinopathie radique Hypertension artérielle Fistules carotidocaverneuses
INFLAMMATION	Uvéites intermédiaires, vascularites <i>Birdshot</i> HLA B27
DYSTROPHIES RÉTINIENNES	Rétinopathie pigmentaire Fundus flavimaculatus Atrophie gyrée
SOUS-RÉTINIENNES	Néovaisseaux choroïdiens Épithéliopathie rétinienne diffuse Mélanome choroïdien
MÉCANIQUE	Membranes épimaculaires Traction vitréomaculaire
TOXIQUE	Latanoprost ? Épinéphrine ?

favoriser l'apparition d'un OMC après chirurgie de cataracte (Tableau 2), ainsi qu'aux critères d'inclusions et du suivi variables en fonction des études. Par exemple, les études prospectives de Miyake, [93] qui ont servi de base à l'évaluation de l'efficacité de l'indométacine dans la prévention de l'OM postopératoire, incluaient parmi les OM toute diffusion de colorant, de la plus minime à l'accumulation cystoïde. Avec cette définition angiographique (dont on voit bien aujourd'hui avec l'OCT qu'elle est loin de correspondre à un épaississement maculaire dans de nombreux cas), l'incidence de l'OM du pseudophake était de 40 à 60 % après chirurgie intracapsulaire et seulement 10 à 20 % après extracapsulaire. Pour les études ayant pris en compte uniquement les OMC à retentissement clinique, l'incidence serait inférieure à 10 % avec moins de 1 % d'OM chroniques.

■ Diagnostic

Habituellement, l'OMC survient 4 à 6 semaines après une chirurgie de cataracte, mais un délai de plusieurs années a déjà été observé. Après une amélioration visuelle satisfaisante, le patient peut ressentir une gêne oculaire avec un œil sensible, une photophobie et une BAV. L'examen biomicroscopique recherche une hyperhémie conjonctivale, quelques plis descémétiques, une hypotonie relative comparée au côté opposé, un Tyndall de la chambre antérieure ou quelques cellules dans le vitré. Depuis les progrès de la chirurgie de la cataracte par phakoémulsification avec des incisions cornéennes de plus en plus petites, l'incarcération vitréenne ou irienne au niveau de la porte d'entrée est exceptionnelle. Quant à l'examen du fond d'œil, il peut montrer un œdème maculaire caractérisé par un épaississement maculaire, des stries radiaires dans la macula et un point jaune profond central, sans hémorragies ni exsudats. La papille

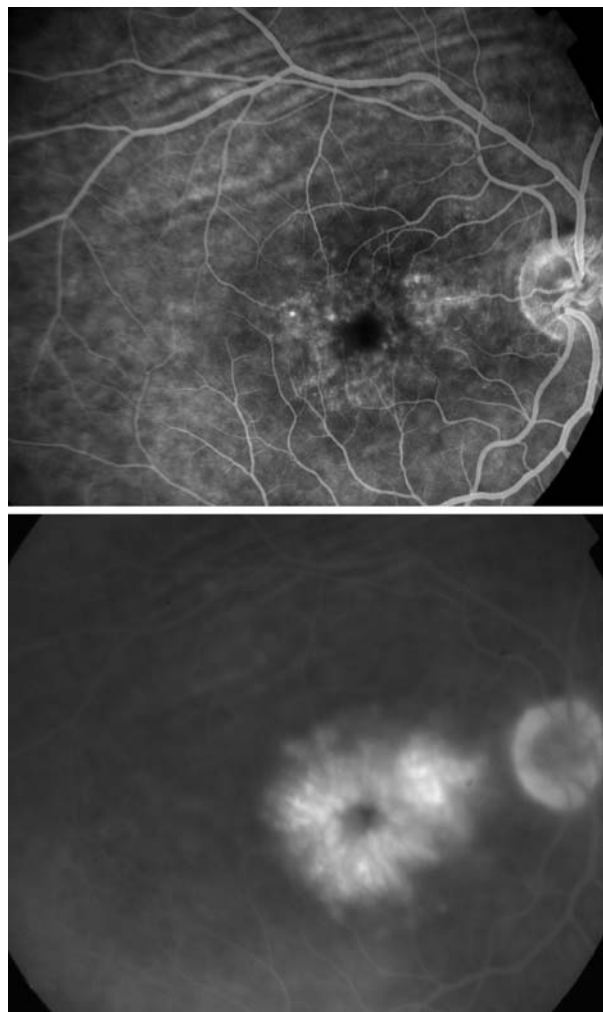


Figure 15 OM après chirurgie de décollement de rétine par cryo-indentation. On observe sur l'angiographie une dilatation des capillaires maculaires avec accumulation du colorant aux temps tardifs. Il existe une hyperfluorescence papillaire modérée et des plis choroïdiens.

peut être hyperhémée, et parfois même œdémateuse. L'angiographie met particulièrement bien en évidence les dilatations des capillaires périfovéolaires aux temps artérioveineux. Aux temps tardifs, il existe une diffusion du colorant plus étendue pouvant même concerner l'ensemble du pôle postérieur, associée au remplissage plus ou moins intense des logettes maculaires et à une hyperfluorescence papillaire (Fig. 16).

■ Évolution

L'évolution spontanée est habituellement favorable avec une résolution dans 60 à 90 % des cas après un délai de plusieurs mois, dont 50 à 75 % survenant dans les 6 premiers mois. [23] Néanmoins, la résolution de l'OMC peut ne survenir qu'au bout de 1 année ou plus. Certains OM du pseudophake peuvent devenir chroniques avec une BAV irréversible. On peut observer une membrane

Tableau 2. – Facteurs influençant l'incidence de l'œdème maculaire après chirurgie de cataracte d'après Flach. [44]

Variable	Facteur favorisant	OMC angiographique	OMC clinique
Chirurgie	IC > EC	Augmenté	Augmenté
Situation de l'implant	clipés à l'iris > ICA > ICP	Augmenté	Augmenté
Implant et filtre UV	Avec > sans	Augmenté	Pas d'incidence
Incarcération vitréenne ou irienne	Présent > absent	Augmenté	Augmenté
Capsule postérieure	Rompue > intègre	Augmenté	Pas d'incidence
OMC controlatéral	Présent > absent	Augmenté	Augmenté
Pathologie vasculaire générale	Présent > absent	Augmenté	Augmenté
Âge	Âgé > jeune	Augmenté	Augmenté

OMC : œdème maculaire cystoïde, IC : chirurgie intracapsulaire, EC : chirurgie extracapsulaire, ICA : implant de chambre antérieure, ICP : implant de chambre postérieure.

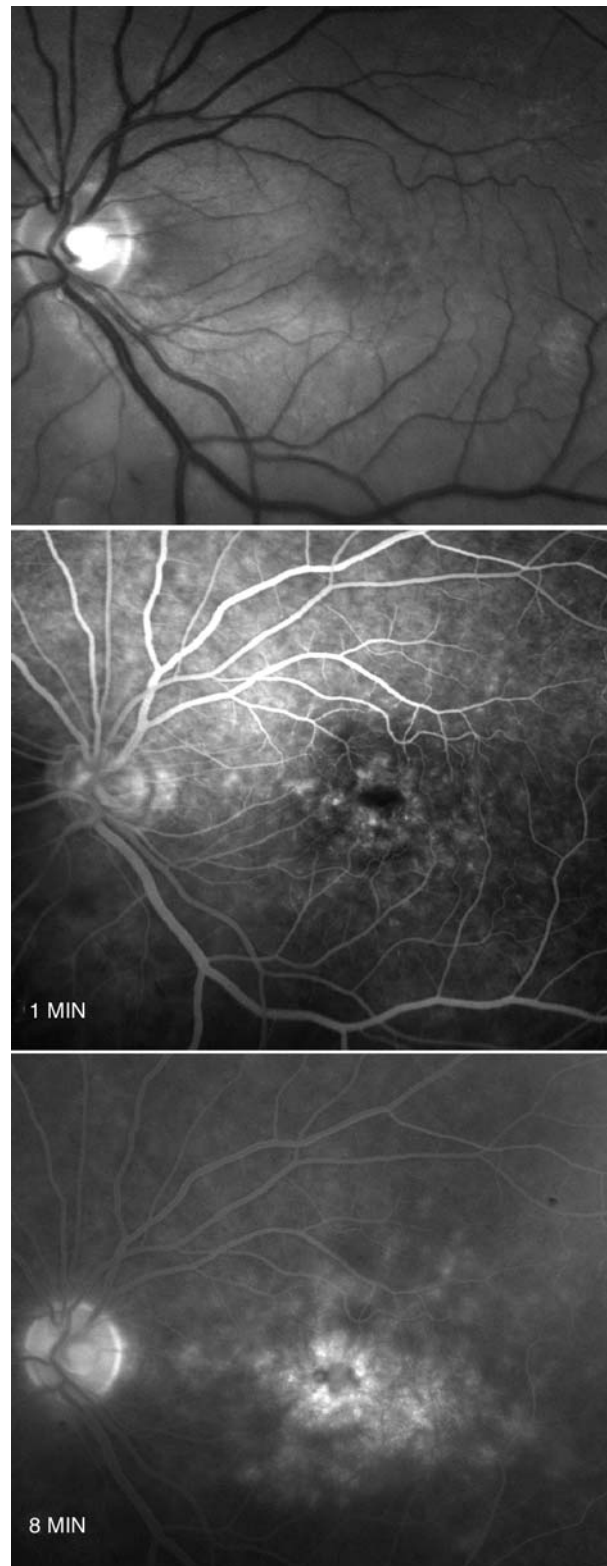


Figure 16 Cliché bleu et angiographie en fluorescence à 1 et 8 minutes d'un OM du pseudophake. Les diffusions à partir de l'ensemble du réseau capillaire s'étendent au-delà de l'aire maculaire.

épimaculaire dans 10 % des cas et dans les OM chroniques un trou lamellaire (Fig. 5) ou une prolifération pigmentaire centrale.^[115]

■ Traitement

L'analyse des études sur le traitement des OM du pseudophake indique qu'il faut prendre en compte le pourcentage important d'amélioration spontanée, et le fait que les signes angiographiques ne sont pas forcément un indice de mauvais pronostic visuel.

Traitement prophylactique

De nombreuses études ont évalué l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et/ou des corticoïdes sur la prévention de l'OMC en postopératoire.^[41, 93, 114] Néanmoins, la majorité des études randomisées étaient fondées sur des anomalies angiographiques dont on sait qu'elles peuvent apparaître sans aucune répercussion visuelle et qu'elles peuvent disparaître spontanément. Ainsi, parmi les 16 études randomisées regroupées par Rosetti dans une méta-analyse,^[106] 15 avaient comme critère principal d'analyse la survenue d'un OM angiographique. La survenue d'un OM « clinique » était un critère secondaire dans 12 études, et seulement six études évaluaient en plus le bénéfice visuel. Sur les 12 études analysant l'OM clinique, 11 ne retrouvaient pas de diminution significative de survenue de l'OM avec le traitement prophylactique par anti-inflammatoires. Par ailleurs, le bénéfice de ce traitement au long cours reste à évaluer. En effet, la seule étude qui avait un suivi de plus de 6 mois ne retrouvait plus de bénéfice sur la survenue de l'OM angiographique au-delà de 7 mois.^[93] Quant à l'acuité visuelle, aucune étude n'a prouvé que le traitement prophylactique apporte un bénéfice visuel au-delà de 3 mois. Enfin, l'effet prophylactique des AINS ou des corticoïdes sur la survenue de formes graves ou réfractaires d'OM n'a pas été étudié. Cela étant, la pratique a entériné l'association antiprostaglandines et corticoïdes locaux dans le traitement de l'OM postopératoire.

Traitement curatif

Traitement médical. Concernant les AINS, deux études contrôlées et randomisées démontrent l'efficacité clinique (amélioration de deux lignes d'acuité visuelle ou plus sur l'échelle de Snellen)^[40, 42] du kétorolac throméthamine 0,5 % (Acular®) dans le traitement de l'OM du pseudophake. L'analyse portait sur l'acuité visuelle de patients ayant un OM évoluant depuis plus de 6 mois défini sur des critères angiographiques avec une BAV inférieure ou égale à 5/10. La posologie était de 4 gouttes par jour de kétorolac throméthamine 0,5 %, pendant une durée de 1 ($p = 0,38$) à 3 mois ($p = 0,008$).

Contrairement aux AINS, les études contrôlées concernant les corticoïdes seuls en traitement curatif n'existent pas. Néanmoins, de nombreux cliniciens proposent ce traitement à partir de leur impression clinique, du rôle de l'inflammation dans la physiopathologie de l'OMC, et de la synergie de l'association AINS et corticoïdes sur l'inflammation postopératoire et la restitution de la barrière hématoaqueuse^[109] (Fig. 17). Plusieurs formes d'administration ont été proposées :

- injection sous-ténonienne de 40 mg de triamcinolone ;^[115]
- 20 à 40 mg de prednisolone per os pendant 6 semaines ;^[56]
- association de corticoïdes per os (60 mg puis diminution sur 6 semaines) et en collyre. Si l'OMC persiste à la sixième semaine, injection sous-ténonienne de 40 mg de triamcinolone ;^[117]
- injection intravitréenne de triamcinolone.^[13]

Acétazolamide. Ce traitement a pour but de stimuler la réabsorption de liquide par l'épithélium pigmentaire plutôt que de traiter la cause de l'OM. Il n'a donc qu'un effet suspensif sur l'OM qui peut alors récidiver à l'arrêt de traitement. Là encore, il n'y a pas d'étude contrôlée prouvant son efficacité. La posologie conseillée est de 500 mg par jour. L'association kétorolac throméthamine 0,5 % et acétazolamide est habituellement très efficace pour réduire l'OM du pseudophake. En cas d'efficacité, l'acétazolamide est diminué à 375 mg puis à 250 mg et poursuivi pendant plusieurs mois (Fig. 18). Bien sûr, l'acétazolamide est contre-indiqué en cas d'allergie aux sulfamides.

Traitement chirurgical. Depuis l'avènement de la phako-émulsification, le bénéfice de la vitrectomie dans le traitement de l'OM du pseudophake reste à prouver. En effet, la seule étude qui soit méthodologiquement fiable concernait des patients aphaques présentant un OMC chronique (> 6 mois) avec incarceration vitréenne dans la porte d'entrée.^[46] Actuellement, cette situation se rencontre rarement. On retient néanmoins que pour ces patients aphaques, les auteurs proposaient la vitrectomie lorsque l'acuité

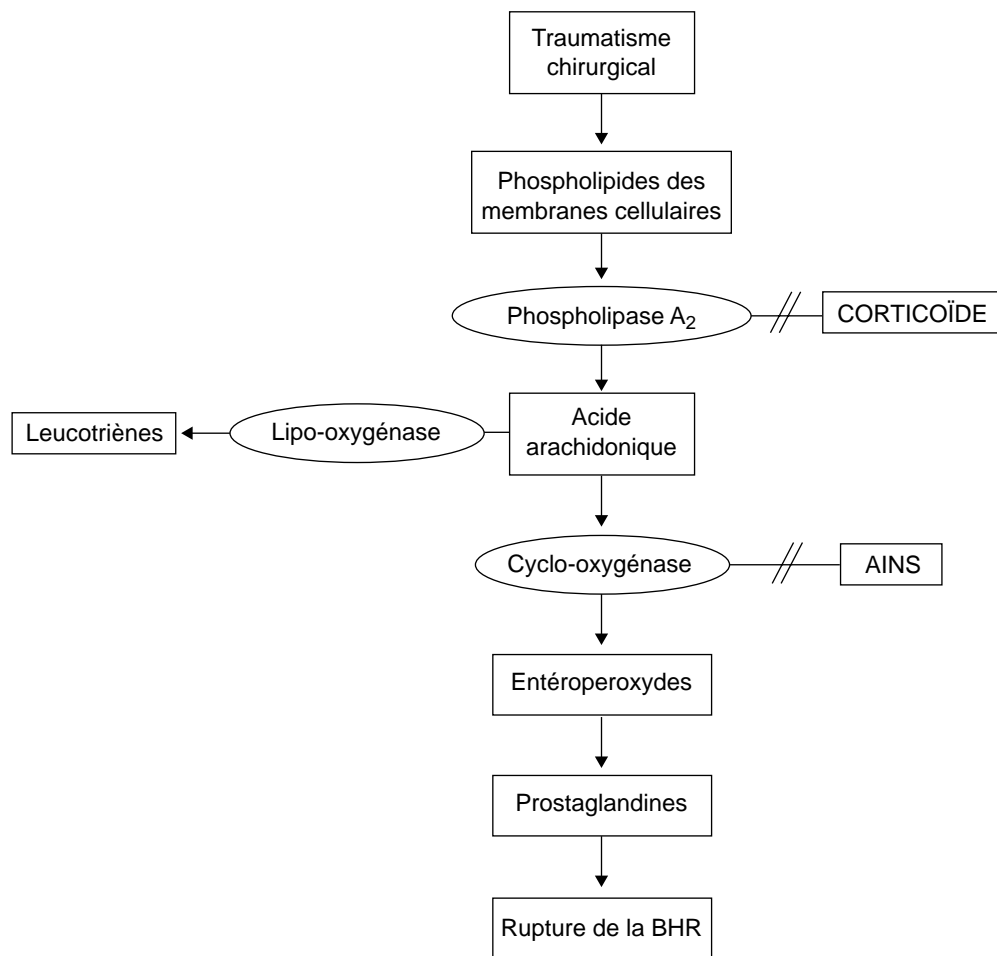


Figure 17 Inhibitions potentielles des corticoïdes (inhibiteurs des phospholipases) et des AINS (inhibiteurs de la cyclo-oxygénase) sur la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes d'après Flach.^[43] Les AINS inhibent uniquement la synthèse des prostaglandines, alors que les corticoïdes agissent sur la synthèse des prostaglandines et sur les leucotriènes expliquant la synergie de l'association corticoïdes et AINS.

visuelle était inférieure ou égale à 20/80, et qu'elle devait être stabilisée sur 2 à 3 mois avec un délai maximal de 2 ans. Si l'acuité visuelle était supérieure, les patients avaient 50 % de chances d'améliorer leur acuité visuelle, spontanément ou après traitement médical. Enfin, la vitrectomie devait être réalisée par la pars plana plutôt que par voie antérieure. L'efficacité de la vitrectomie chez les patients pseudophakes avec un segment antérieur normal n'a donc pas été montrée par des études contrôlées. Certains auteurs la proposent néanmoins dans les cas de non-récupération visuelle après traitement médical, ou plus rapidement quand il existe une incarceration vitréenne.^[60] Dans ce cas, l'abord par la pars plana reste préférable.^[46]

La section des brides vitréennes par laser YAG a été considérée comme efficace, mais les études comportaient de nombreux biais (études non randomisées, non contrôlées, durées d'évolution courtes de l'OMC, traitement anti-inflammatoire associé). La section de la bride vitréenne est en fait rarement complète et ne permet jamais d'enlever les adhérences postérieures à l'iris, ce qui limite son intérêt. Par ailleurs, ce traitement n'est pas dénué d'effets secondaires avec risque d'hypertonie oculaire dans 50 % des cas, ou de décollements de rétine.^[136]

En conclusion, la plupart des cas d'OMC du pseudophaque à évolution chronique finissent par se résorber, même après plus de 1 an d'évolution.^[44] Néanmoins, il est recommandé de traiter les OMC symptomatiques par un traitement médical (Fig. 19). Si une vitrectomie est proposée, il est souhaitable de la réaliser après 1 an d'évolution sauf lorsqu'il existe une incarceration vitréenne (Fig. 19). Cette attitude n'est cependant pas validée par des études contrôlées.

ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE

■ Épidémiologie

La maculopathie diabétique, et en particulier l'OM, est la principale cause de malvoyance chez les diabétiques, en dehors de la cataracte.

La WEDRS, étude épidémiologique menée dans le Wisconsin sur une population de 2040 diabétiques de type 1 et 2, a estimé la prévalence de l'œdème maculaire à 10 % de l'ensemble de cette population.^[71] La prévalence de l'OM était alors essentiellement liée à la durée du diabète. En effet, chez les diabétiques de type 1, elle était de 0 % dans les 5 premières années du diabète, de 3 % après 10 ans et atteignait 29 % après 20 ans de diabète. Chez les diabétiques de type 2, elle était de 3 % après 5 ans d'évolution du diabète et atteignait 28 % après 20 ans de diabète. Dans ce dernier groupe, l'OM est plus fréquent chez les diabétiques traités par insuline (15 %) que chez les diabétiques traités par hypoglycémiant oraux (HGO) (4 %). Quel que soit le type de diabète, il faut donc retenir qu'environ 30 % des patients auront un œdème maculaire après 20 ans d'évolution.

L'incidence de l'OM a également été étudiée dans la WEDRS sur une population de 610 diabétiques de type 1 et 652 diabétiques de type 2.^[72] Les résultats de cette étude ont montré une incidence à 4 ans plus élevée chez les diabétiques de type 1 (8,2 %) et chez les diabétiques de type 2 traités par insuline (8,4 %) que chez les patients traités par HGO (2,9 %). L'étude de cette même cohorte à 10 ans de suivi, a révélé une nette augmentation de l'incidence de l'œdème maculaire dans chaque groupe de patients et toujours une incidence plus élevée chez les patients traités par insuline que chez ceux traités par HGO : 20,1 % chez les patients diabétiques de type 1, 25,4 % et 13,9 % chez les patients diabétiques de type 2 respectivement traités par insuline et par HGO.^[74]

Les différents facteurs de risque du développement d'un OM sont :

- la sévérité de la rétinopathie diabétique : 2 % (diabète de type 1) à 6 % (type 2) d'OM en cas de rétinopathie diabétique non proliférante, 20 à 63 % en cas de rétinopathie diabétique préproliférante, 70 à 74 % en cas de rétinopathie diabétique proliférante ;^[71]
- l'hyperglycémie chronique (taux d'HbA1C) : il s'agit d'un facteur prédictif fort et indépendant de l'incidence de l'OM. Celle-ci est

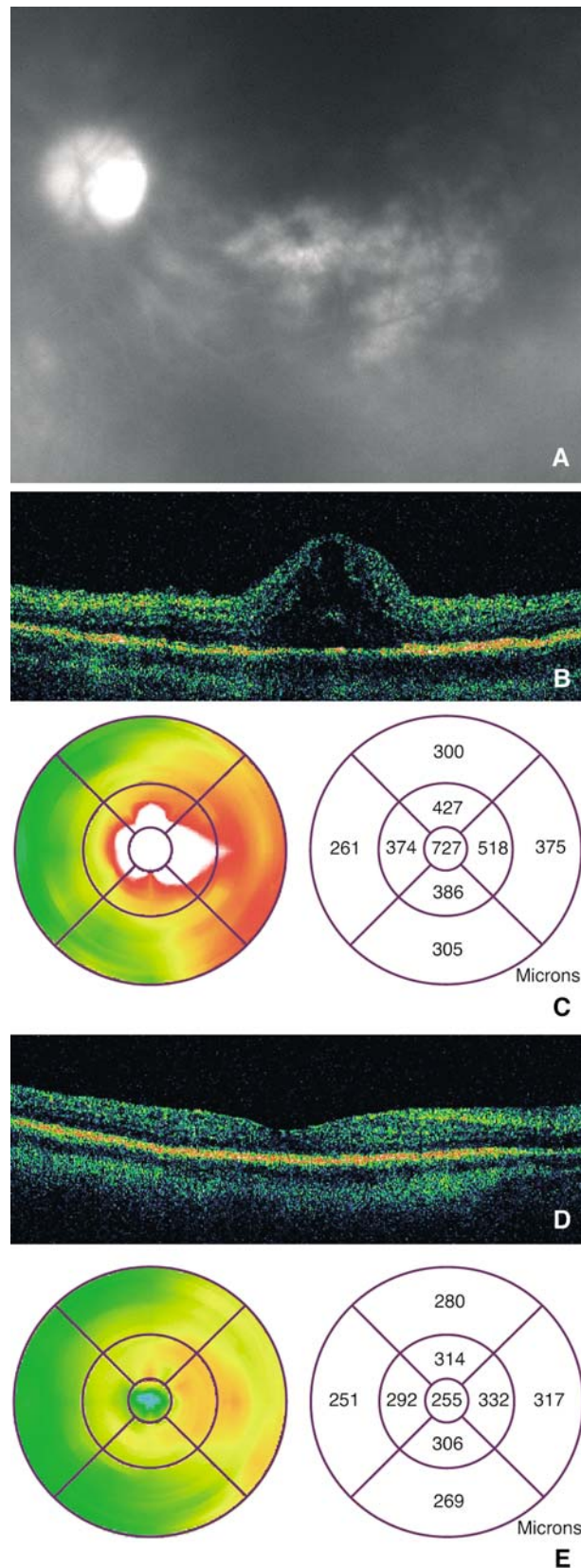


Figure 18 OM survenant 9 mois après chirurgie de cataracte de l'œil droit, traité par acétazolamide (1 g/j) et kétorolac (3 gouttes/j). A. Cliché angiographique à 9 minutes avant traitement. B et C. Coupe verticale en stratus OCT et mapping avant traitement. D et E. Coupe verticale en stratus OCT et mapping après 3 mois de traitement. L'évolution est marquée par une régression anatomique de l'OM. L'acuité visuelle passe de 2/10 P10 à 5/10 P2 après 3 mois de traitement.

réduite de 23 % chez les diabétiques de type 1 traités intensément par rapport aux patients traités conventionnellement ;^[123]

– l'hypertension artérielle, surtout chez les diabétiques de type 2 : récemment, l'UKPDS a montré qu'une équilibration stricte de la

tension artérielle, avec des chiffres inférieurs à 135/80 mmHg, permettait de diminuer l'incidence de l'OM et de réduire le taux de baisse visuelle à 9 ans de 47 % ;^[129]

– le type de diabète : l'OM survient plus fréquemment chez les diabétiques de type 2 insulino-traités (8,4 % à 4 ans et 25,4 % à 10 ans) et chez les diabétiques de type 1 (8,2 % à 4 ans et 20,1 % à 10 ans) que chez les diabétiques de type 2 traités par HGO (2,9 % et 13,9 %) ;^[72]

– le lien entre protéinurie et œdème maculaire n'est pas clair. Dans le rapport IV de la WDRS, la prévalence de l'OM chez les patients porteurs d'une protéinurie était trois fois plus élevée que chez les patients sans protéinurie.^[71] Néanmoins, dans les rapports ultérieurs, la protéinurie n'a pas pu être identifiée comme facteur de risque de développement d'un OM.^[72, 74] À noter que des améliorations spontanées d'OM ont été rapportées chez des insuffisants rénaux après hémodialyse ;^[16]

– enfin, un lien entre hypercholestérolémie totale et sévérité des exsudats lipidiques maculaires a été souligné.^[73]

■ Diagnostic

Deux aspects de l'œdème maculaire diabétique peuvent être distingués : œdème maculaire focal et œdème maculaire diffus du pôle postérieur. Ces deux aspects peuvent coexister dans un même fond d'œil.

L'OM focal est un épaissement rétinien maculaire secondaire à des diffusions provenant de points de fuite localisés (Fig. 20-22). Il prend rarement un aspect d'OM cystoïde. En revanche, il est le plus souvent associé à des exsudats de résorption organisés en « couronne » autour de la zone œdémateuse (exsudats circonflexes), et pouvant avoir un aspect stellaire au niveau maculaire du fait de la disposition radiaire des fibres de Henle. L'évolution spontanée des exsudats dépend de celle des lésions microvasculaires causales. Ainsi, leur régression spontanée bien que inhabituelle est possible lorsque les lésions microvasculaires s'occluent spontanément.⁸⁸ Lorsque les exsudats sont abondants, ils peuvent s'accumuler en un placard exsudatif fovéolaire qui laissera une cicatrice fibreuse, facteur de mauvais pronostic visuel. Enfin, ils peuvent persister un certain temps après résorption de l'OM : ils ne sont donc pas toujours synonymes d'épaississement rétinien (Fig. 23). L'angiographie permet de repérer avec précision les anomalies microvasculaires responsables de la diffusion. Ces lésions siègent le plus souvent en dehors des 1500 µm de la macula. La localisation précise de l'œdème focal par rapport au centre de la macula peut être analysée sur des cartographies réalisées en OCT, centrées sur la fovea.

L'OM diffus est secondaire à une hyperperméabilité de l'ensemble du lit capillaire visible en angiographie par une diffusion de la fluorescéine à partir des capillaires maculaires sans accumulation systématisée dans le tissu rétinien. La présence d'exsudats est inconstante, voire rare. Il peut avoir un aspect cystoïde ou non. La survenue de logettes constitue alors une aggravation qui à terme menace l'acuité visuelle, surtout s'il existe une logette centrale^[24] (Fig. 24). Lorsque ces logettes sont réparties à l'ensemble du pôle postérieur, l'OM prend un aspect de « nid d'abeilles » dont la physiopathologie reste inexpliquée.

Enfin, la présence d'une hyaloïde postérieure ayant un aspect brillant au fond d'œil est fortement évocatrice d'un OM tractionnel dont le diagnostic sera confirmé par l'OCT (Fig. 14). La hyaloïde postérieure est alors décollée en péri-maculaire, épaissie et tendue tangentiellement, entraînant la formation de véritables cavités schisques intrarétiniennes.^[85]

Il existe de nombreuses classifications de la maculopathie diabétique et de l'œdème maculaire diabétique (Kohner 1978, Whitelocke 1979, Sigelman 1980, Bresnick 1983, Gaudric et Coscas 1985, ETDRS 1985).^[53] Celle de l'ETDRS,^[28] habituellement retenue, définit l'OM uniquement à partir d'arguments cliniques comme tout

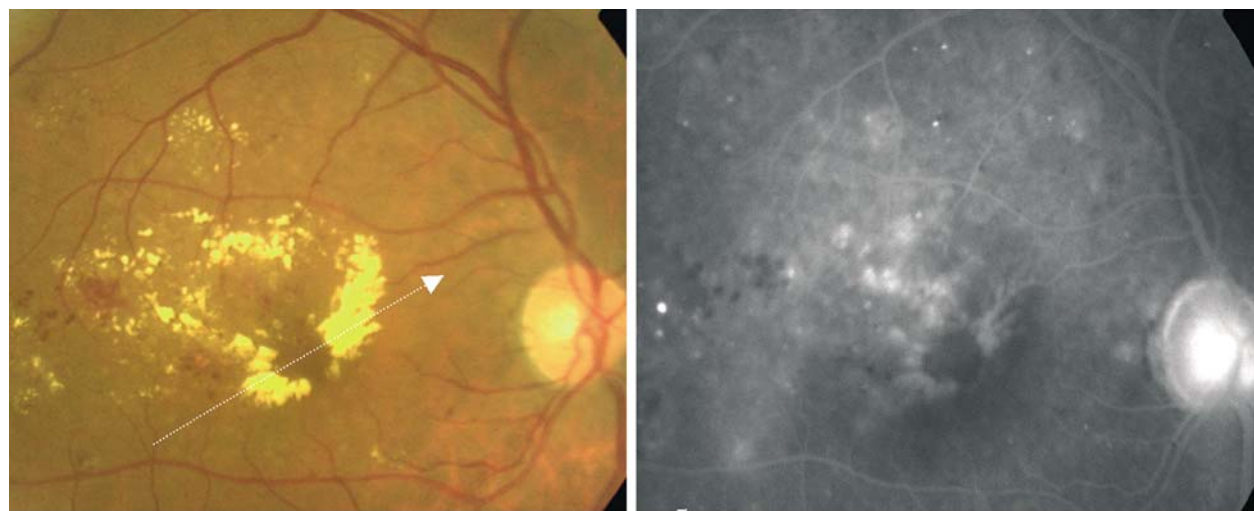
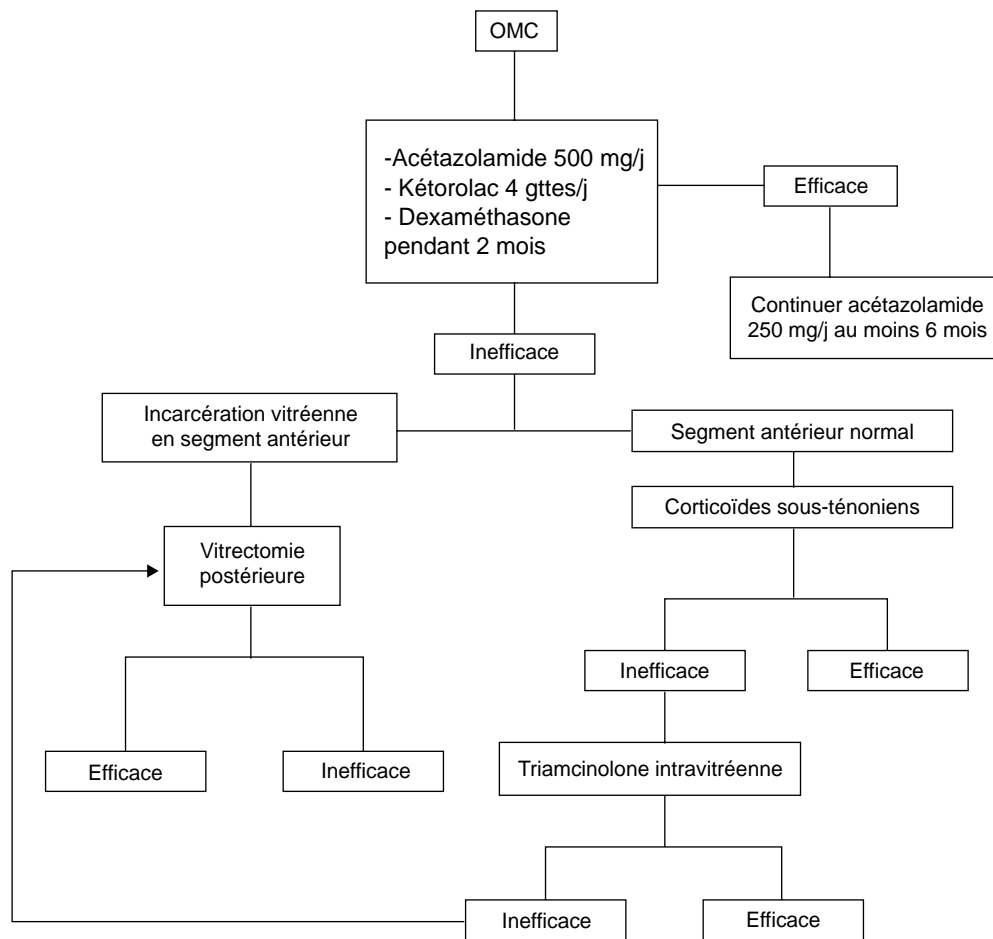
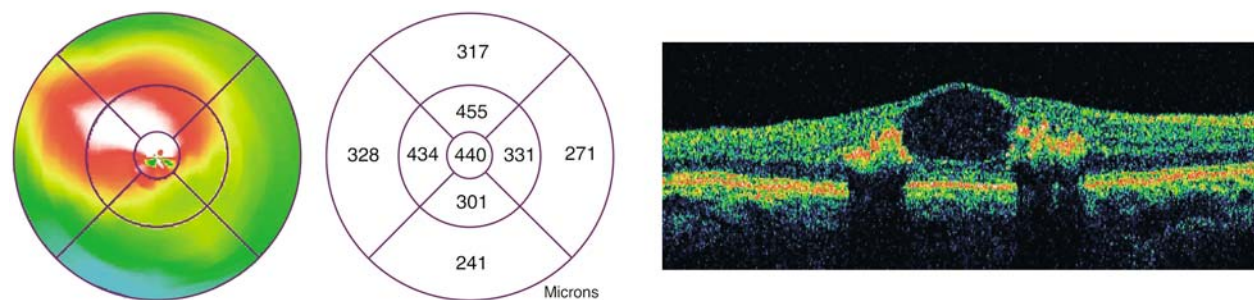


Figure 20 OM diabétique focal sévère avec épaissement atteignant le centre de la macula. L'OCT montre la présence d'une volumineuse logette centrale entourée d'exsudats hyperréfectifs.



épaissement rétinien à moins d'un diamètre papillaire (1500 μm) du centre de la macula, associé ou non à des exsudats. Plus précisément, « l'œdème maculaire cliniquement significatif » a été défini par l'un des trois critères suivants :

- tout épaissement rétinien situé à 500 μm ou moins du centre de la macula ;
- exsudats situés à moins de 500 μm ou moins du centre de la macula associés à un épaissement rétinien ;

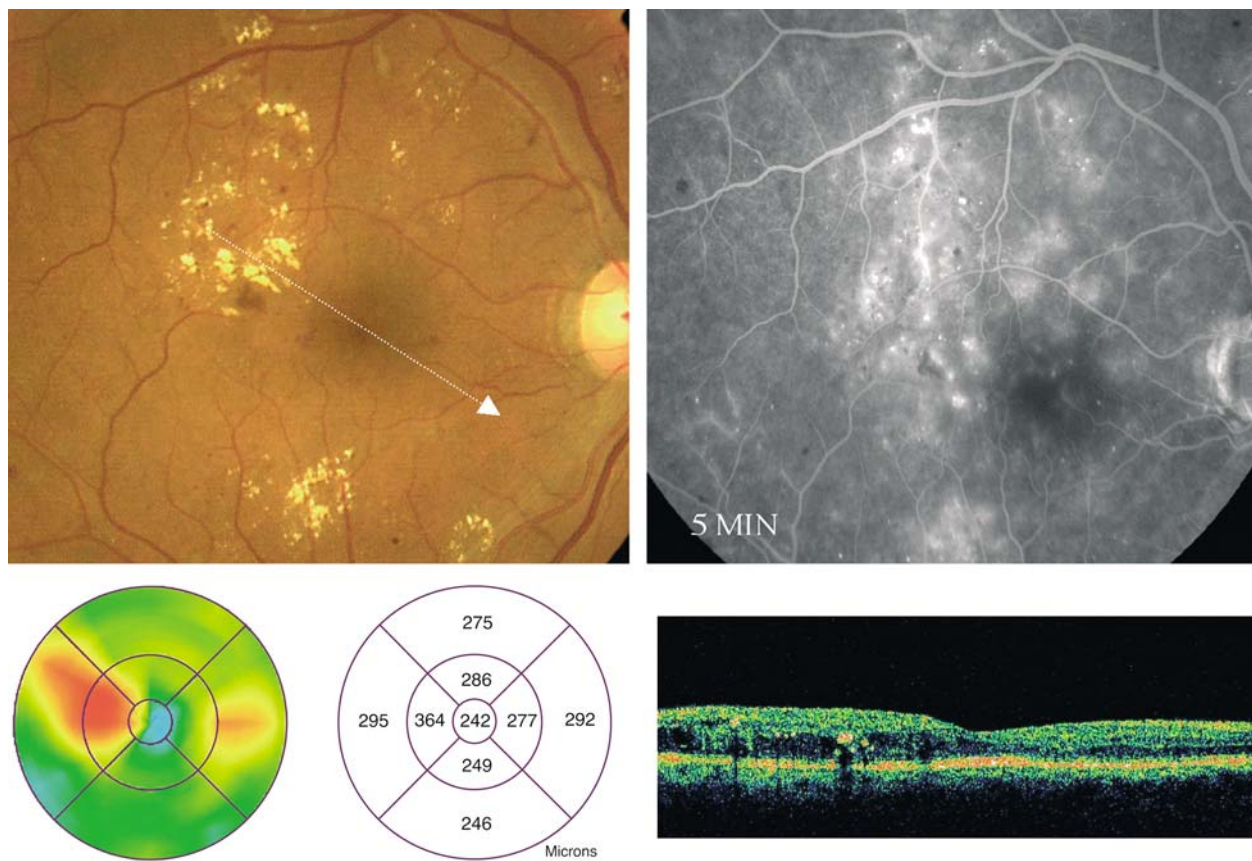


Figure 21 OM diabétique focal modéré. L'épaississement et les exsudats approchent le centre de la macula mais l'épaisseur fovéolaire est peu augmentée et il persiste une dépression fovéolaire.

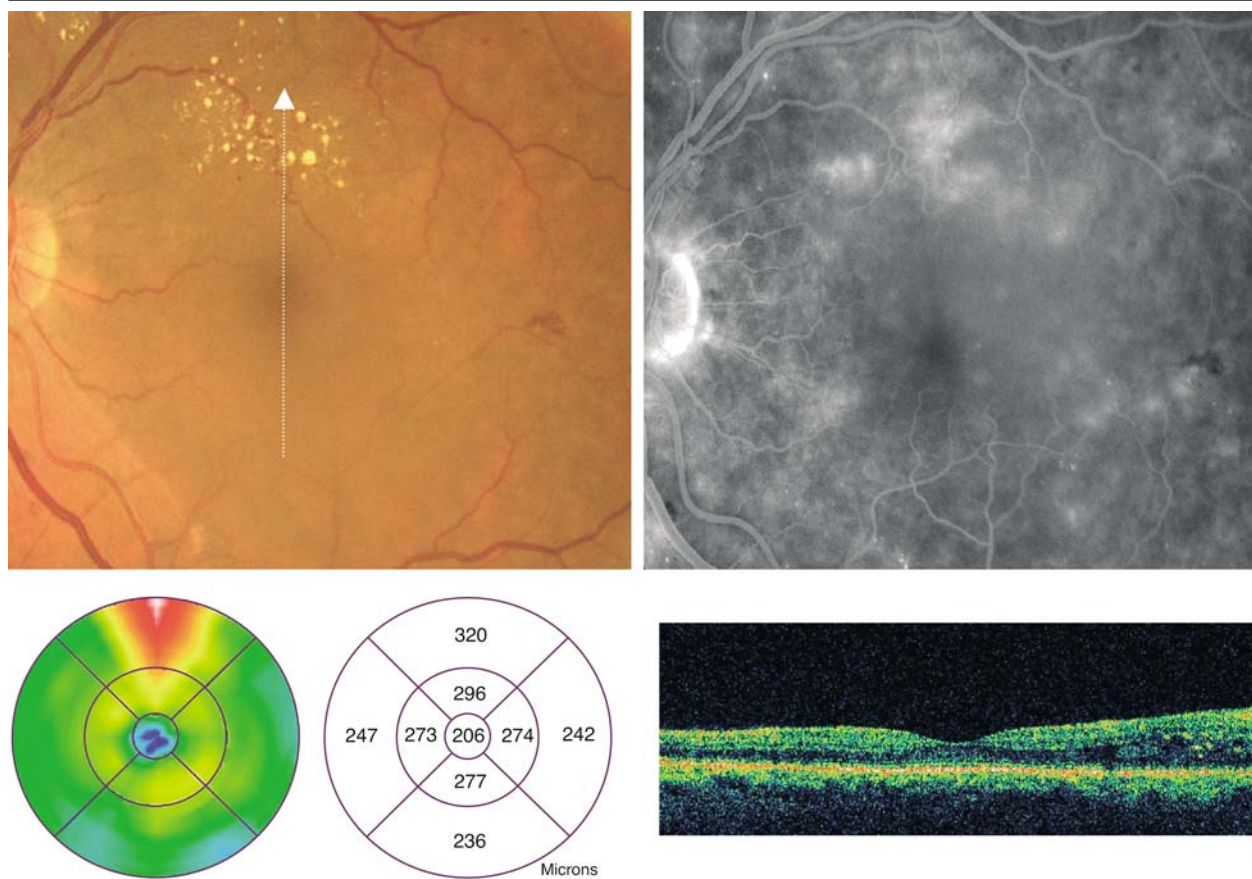


Figure 22 OM diabétique focal moyen. L'épaississement et les exsudats restent à distance du centre de la macula.

– tout épaissement rétinien d'un diamètre papillaire ou plus, situé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula. Cet œdème est considéré comme un stade de gravité de l'OM, pour lequel il faut envisager un traitement par photocoagulation.

Récemment, une nouvelle échelle internationale d'évaluation clinique de la rétinopathie diabétique et de l'OM diabétique a été proposée, classant l'OM en minime, modéré et sévère en fonction de la situation de l'épaississement rétinien ou des exsudats par rapport

Tableau 3. – Extrait de la classification clinique internationale de l'œdème maculaire diabétique d'après Wilkinson. ^[135]

OM diabétique minime	Épaississement rétinien ou exsudats lipidiques au niveau du pôle postérieur mais épargnant la macula
OM diabétique modéré	Épaississement rétinien ou exsudats lipidiques approchant la macula mais respectant son centre
OM diabétique sévère	Épaississement rétinien ou exsudats lipidiques atteignant le centre de la macula

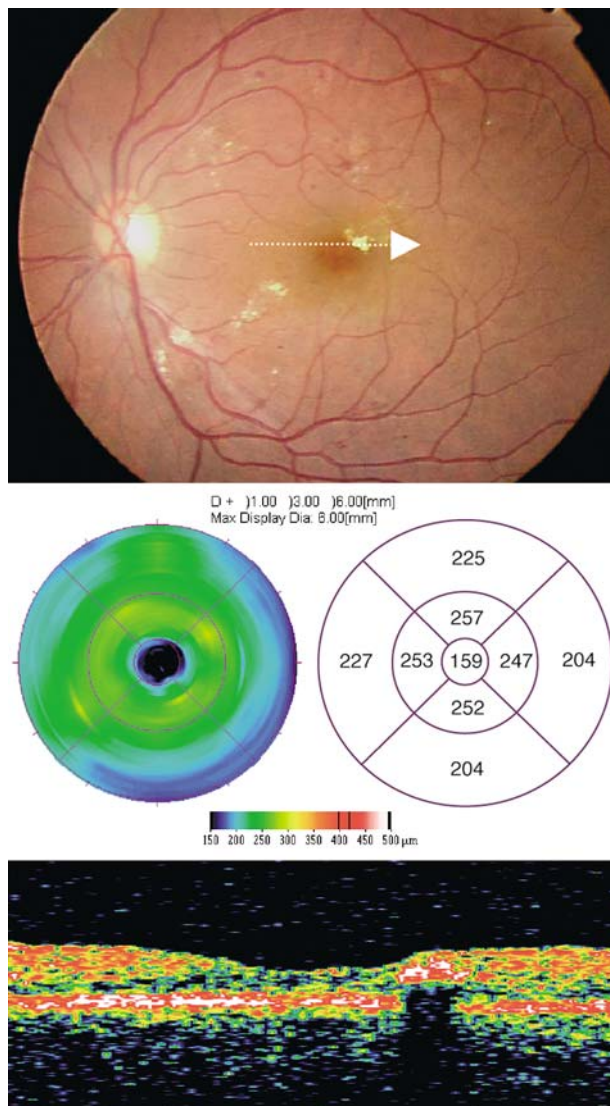


Figure 23 OM diabétique : exsudats sans épaississement rétinien.

à la macula ^[135] (Tableau 3, Fig. 20–22). Néanmoins, l'interprétation de cette classification permet de considérer les exsudats comme synonyme d'OM. Or, ces derniers peuvent persister longtemps après la résorption de l'OM. C'est finalement l'OCT qui, en objectivant l'absence d'épaississement rétinien dans ces cas, permet de préciser le diagnostic (Fig. 23).

■ Évolution

La baisse d'acuité visuelle au cours de l'OM diabétique est lente et corrélée à l'épaisseur rétinienne, ^[63, 99] surtout au début de l'évolution. Néanmoins, l'OM peut fluctuer spontanément, ^[24, 88] ce qui traduit sa sensibilité aux variations glycémiques, volémiques, ou tensionnelles. ^[16, 17] Malgré cette fluctuation, l'évolution se fait toujours vers l'aggravation ^[29] : dans le groupe des patients de l'ETDRS ayant un OM cliniquement significatif non traité par laser, 33 % avaient une perte d'au moins trois lignes d'acuité visuelle à 3 ans (15 % pour les OM en général).

Certaines circonstances peuvent aggraver l'OM :

- la grossesse, surtout au cours de la fin du deuxième trimestre. Dans ce cas, il peut disparaître après l'accouchement (Fig. 25) ;
- photocoagulation panrétinienne (PPR) : l'OM apparaît d'autant plus fréquemment que la PPR a été menée rapidement, que les impacts ont été intenses et nombreux. Il peut survenir au cours ou au décours d'une PPR, habituellement entre 6 semaines et 4 mois après la fin de la PPR. ^[31, 35] Une amélioration spontanée de l'OM est possible dans les mois qui suivent la fin de la PPR, notamment chez les sujets jeunes. En cas d'OM préexistant à la PPR, le risque de BAV secondaire à la PPR est grand ;
- chirurgie de la cataracte : lorsqu'il existe une rétinopathie diabétique, même minime, le risque d'OM postopératoire est plus important. Les patients doivent être prévenus de ce risque et le traitement anti-inflammatoire postopératoire devra être maintenu pendant 2 mois au moins. ^[27] Par ailleurs, en cas d'OM préopératoire, il existe un risque majeur d'aggravation de la maculopathie vers la sixième semaine postopératoire.

■ Traitement

Traitement médical

Le traitement de la rétinopathie diabétique est d'abord celui des facteurs systémiques. En effet, l'utilité d'un bon contrôle glycémique sur l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique a été suggéré par de nombreuses études. ^[123, 130] Chez les diabétiques de type 2, la réduction de la BAV par diminution de l'OM est surtout liée à l'équilibre tensionnel strict, quel que soit l'hypotenseur utilisé. ^[129]

Les objectifs glycémiques et tensionnels chez les diabétiques sont :

- diabétiques de type 1 : HbA1C < 7,5 % ;
- diabétiques de type 2 : HbA1C < 7 % et TA < 130 mmHg/80 mmHg.

Les autres traitements médicaux sont représentés par les corticoïdes. Récemment, plusieurs études pilotes évaluant l'efficacité des injections intravitréennes de corticoïde retard (acétonide de triamcinolone) dans l'OM diabétique réfractaire ont montré des résultats préliminaires encourageants, avec une réduction rapide de l'œdème et des améliorations de l'acuité visuelle. ^[68, 82, 86] Toutefois, cet effet bénéfique est provisoire et une réinjection intravitréenne de triamcinolone est le plus souvent nécessaire au bout de quelques mois (Fig. 26,27). Ces injections ont les effets secondaires connus des corticoïdes, notamment la cataracte et l'hypertonie oculaire. Il peut être prudent de faire précéder l'injection d'un test de tolérance aux corticoïdes par collyre pendant 1 mois afin de déceler les patients à risque d'hypertonie oculaire sévère. Bien que différentes posologies soient utilisées, il semble que l'injection intravitréenne de 4 mg de triamcinolone soit suffisante. Les modalités de réalisation sont résumées dans le Tableau 4. Il n'y a eu, jusqu'à maintenant, aucune étude randomisée évaluant l'intérêt de ce nouveau traitement et notamment son bénéfice visuel à long terme par rapport au traitement classique par laser.

Laser

Indications. Une photocoagulation doit être envisagée à chaque fois qu'il existe un OMCS. Néanmoins, on peut se donner dans la plupart des cas un délai de 3 à 6 mois pendant lequel les facteurs systémiques doivent être contrôlés. D'un autre côté, il ne faut pas attendre que la vision soit effondrée car dans la majorité des cas, le laser ne fait que stabiliser l'acuité visuelle. Diverses études prospectives et randomisées ont prouvé l'effet bénéfique de la photocoagulation sur l'évolution de l'OM du diabétique. ^[14, 18, 29, 30] Le bénéfice est plus marqué sur l'œdème focal que sur l'œdème diffus. La principale de ces études est celle de l'ETDRS, dans laquelle ont été inclus principalement des patients ayant un œdème maculaire focal. La photocoagulation a permis d'obtenir une réduction de la BAV des yeux traités par rapport aux yeux non

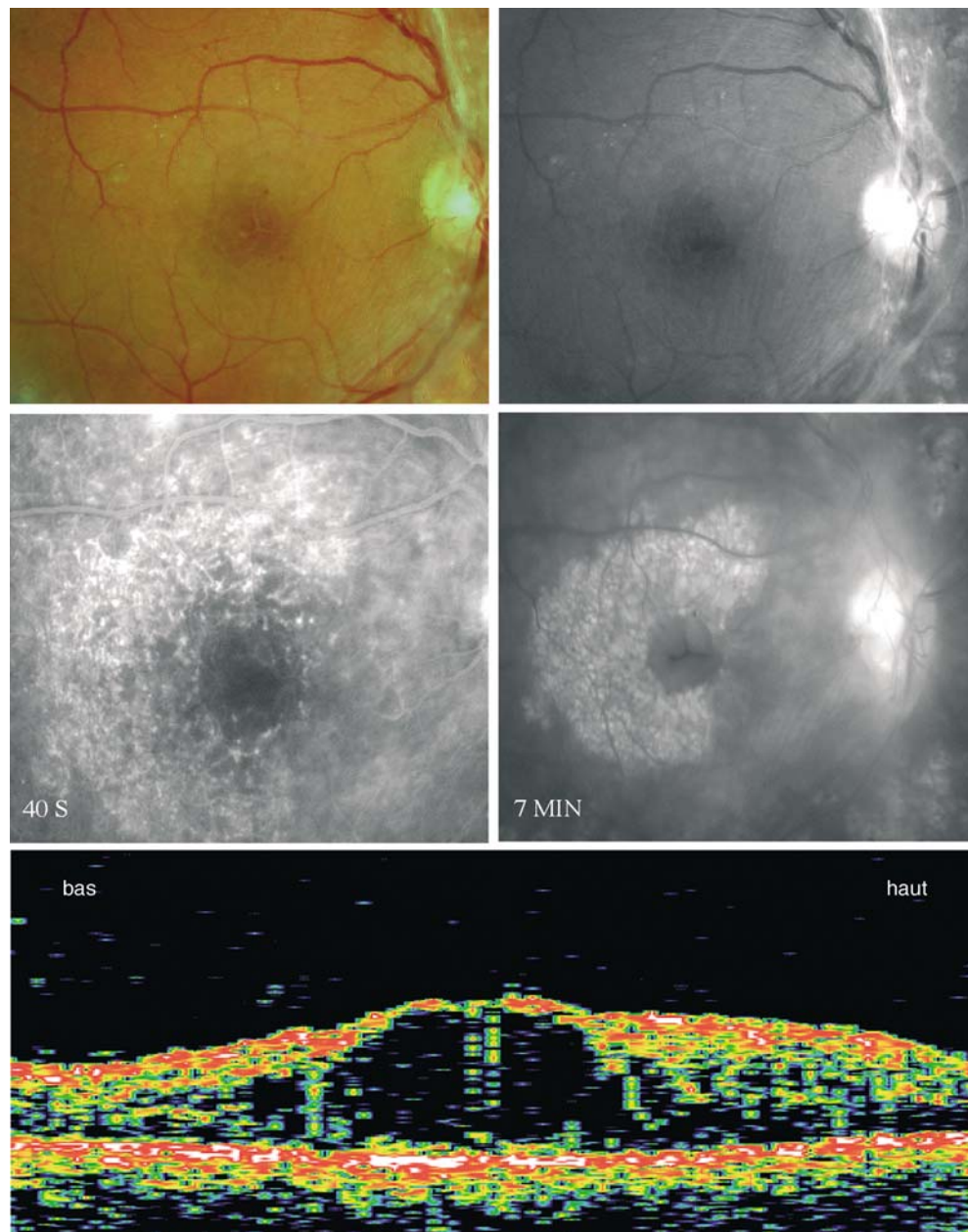


Figure 24 OM diabétique diffus cystoïde avec accumulation de la fluorescéine aux temps tardifs au sein de trois volumineuses logettes centrales et de logettes microkystiques diffuses au niveau du pôle postérieur donnant un aspect d'OM en « nid d'abeilles ». Le réseau capillaire est anormalement visible aux temps précoces à 40 secondes.

Tableau 4. – Modalités de réalisation des injections intravitréennes de corticoïdes retards

Produit	Kenacort Retard® 40 mg/ml (1 ml) (DCI : acétonide de triamcinolone) Principe actif : acétonide de triamcinolone Principes non actifs (excipient) : carmellose sodique, chlorure de sodium, polysorbate 80, alcool benzylique, eau pour préparations injectables
Posologie	4 mg de triamcinolone (0,1 ml)
Antibioprophylaxie	1 cp d'Oflocet®, 2 heures avant l'injection
Préparation	Prélever la triamcinolone dans le flacon, après agitation de 2 minutes minimum permettant d'avoir une suspension homogène. Le prélèvement dans le flacon doit être réalisé juste avant l'injection, de même que l'aiguille 30G doit être purgée immédiatement avant l'injection pour éviter qu'elle ne se bouche au moment de l'injection.
Modalités	Injection dans le quadrant temporal inférieur par la pars plana sous anesthésie topique, dans des conditions d'asepsie chirurgicale, à l'aide d'une seringue « à insuline » de 0,5 ml et d'une aiguille 30G.

traités : à 3 ans de suivi, seulement 12 % des yeux traités présentaient une baisse visuelle significative définie par un doublement de l'angle visuel contre 24 % des yeux non traités. Lee et Olk [76] ont réalisé une étude randomisée portant sur l'évaluation du traitement par laser sur l'œdème maculaire diffus. Dans cette étude, après 3 ans de suivi, on observait une stabilisation de l'acuité visuelle dans 60,9 % des yeux et une diminution de l'acuité visuelle dans 24,6 % des yeux. Le laser est donc efficace pour stabiliser ou ralentir la BAV liée à l'OM, mais il améliore rarement la vision.

Techniques et mode de réalisation. Les principes de réalisation de la photocoagulation sont les suivants.

En cas d'œdème focal, le laser est toujours indiqué si l'OM est cliniquement significatif. Des impacts non confluent, focalisés sur l'épithélium pigmentaire, de 50 à 100 µm et de 0,1 s sont réalisés sur toute la zone épaissie, avec une puissance tout juste suffisante pour obtenir un impact visible (Fig. 28). Les impacts focalisés sur les anomalies microvasculaires responsables de l'œdème ne semblent

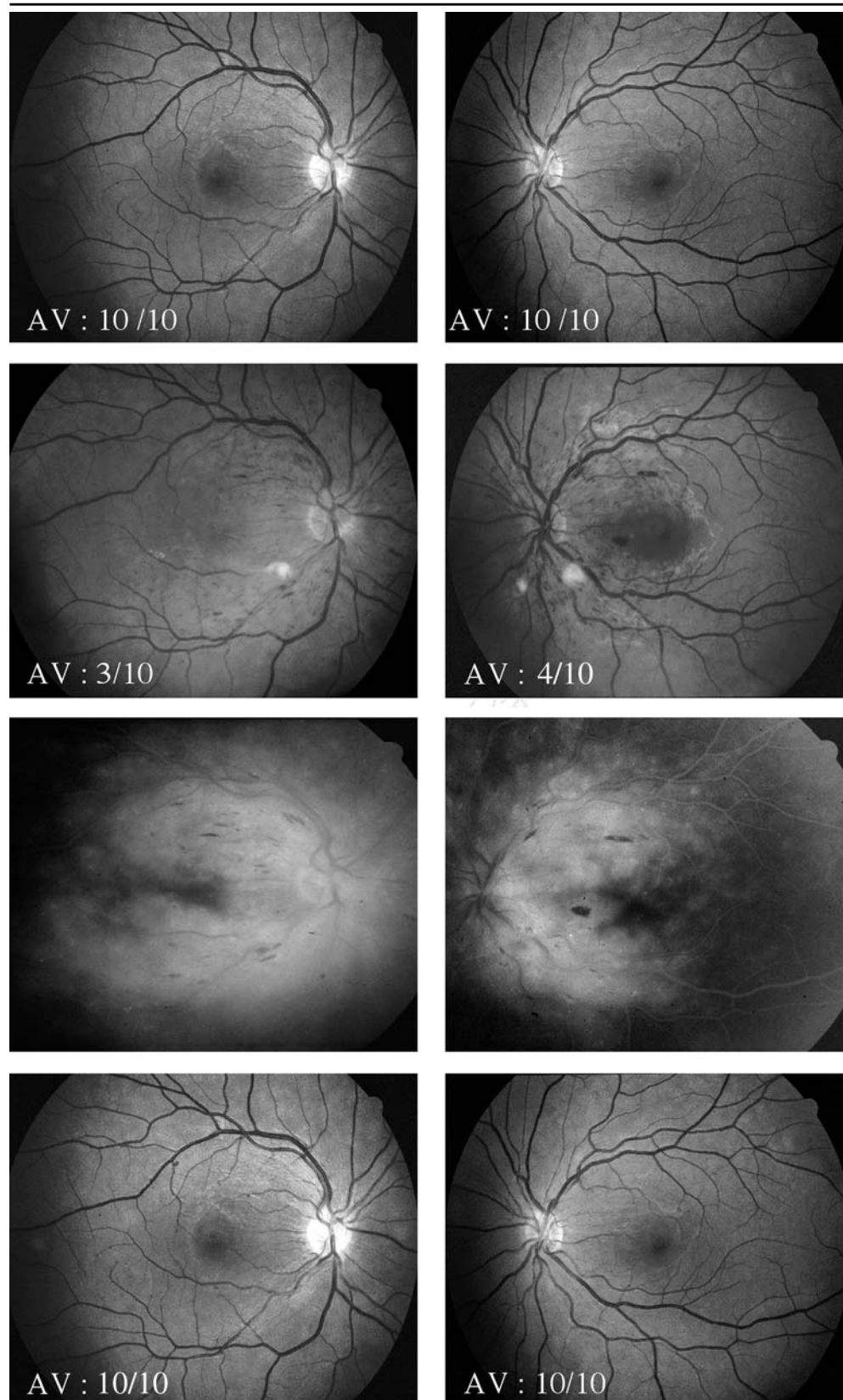


Figure 25 OM diabétique et grossesse. Patiente de 23 ans, diabétique depuis 10 ans avec un mauvais équilibre glycémique en début de grossesse (HbA1c : 8,9 %). Apparition d'une rétinopathie diabétique non proliférante sévère avec OM bilatéral à 30 semaines d'aménorrhée (SA). Évolution favorable après équilibre glycémique (HbA1c : 6,4 %) et accouchement à 36,5 SA.

pas indispensables. Un contrôle angiographique est réalisé 4 à 6 mois plus tard. Une augmentation transitoire des exsudats peut survenir dans les premières semaines suivant la photocoagulation. Lorsque l'OM focal est associé à un OM diffus, il est préférable de traiter d'abord l'OM focal puis 4 à 6 mois plus tard, réaliser une photocoagulation en quinconce si l'OM persiste.

En cas d'OM diffus, le traitement est plus difficile et ses résultats inconstants. Il faut donc toujours analyser le rapport bénéfice sur risque : dans un premier temps, le laser sera réalisé en quinconce extramaculaire à plus de 750 μm du centre de la macula (il faudra

donc respecter une surface équivalente à un diamètre papillaire). Dans un deuxième temps et seulement si l'acuité visuelle est inférieure à 5/10, le laser sera périfovéolaire entre 500 et 750 μm du centre de la macula. Les modalités de réalisation sont les mêmes que pour l'OM focal, ainsi que le contrôle angiographique.

Traitement chirurgical

L'intérêt de la vitrectomie dans les OM diabétiques est en cours d'évaluation. Plusieurs études non randomisées ont montré son intérêt dans les OM diabétiques tractionnels avec une hyaloïde

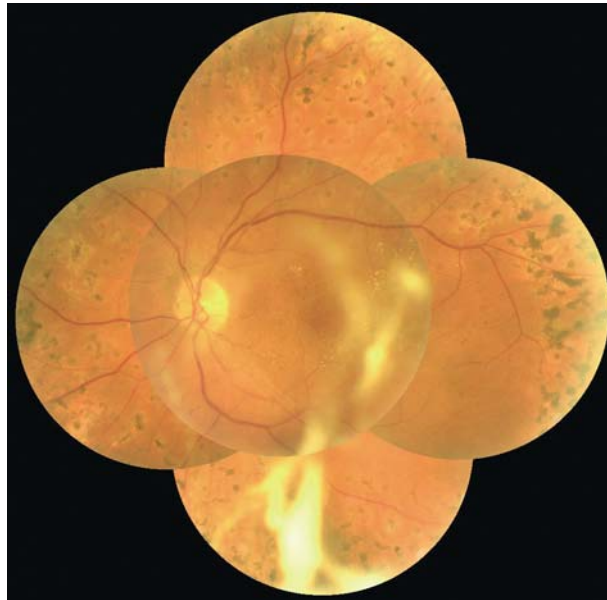


Figure 26 Aspect du fond d'œil 24 heures après injection intravitréenne de triamcinolone pour OM diabétique.

postérieure épaissie. [47, 61, 69, 78, 131] L'objectif essentiel de la vitrectomie est d'enlever les tractions vitréomaculaires. Celles-ci sont facilement objectivées par l'OCT : l'OM prend un aspect en « toit de pagode » réalisé par la hyaloïde postérieure tendue tangentiellement, adhérente au sommet de l'OM, hyperréfléctive et épaissie. [85] À condition de réaliser la vitrectomie précocement, l'amélioration visuelle est possible dans ces cas grâce à une diminution de l'épaisseur rétinienne plutôt qu'à une disparition du décollement séreux rétinien associé. Ces cas d'œdème maculaire diffus, pour lesquels la vitrectomie est indiquée pour lever la traction vitréomaculaire, sont rares et représentent environ 1 % de l'ensemble des œdèmes maculaires diabétiques (Fig. 29). D'autres auteurs ont décrit une amélioration visuelle après vitrectomie dans les OM diffus non tractionnels ou sans épaississement de la hyaloïde postérieure, [100, 119] ainsi que dans les OM en « nid d'abeilles » [124] ou encore les OM diffus avec DPV. [125] Mais, la plupart de ces études étaient rétrospectives et non contrôlées, sans aucune donnée sur les facteurs systémiques susceptibles d'influencer l'évolution de l'OM. De plus, l'épaississement rétinien était apprécié le plus souvent par l'examen clinique biomicroscopique, méthode subjective et peu précise. Enfin, Massin, dans une étude utilisant l'OCT pour évaluer l'effet de la vitrectomie sur l'œdème maculaire diffus sans traction vitréomaculaire, a rapporté des résultats décevants : [85] sept yeux atteints d'OM diffus sans traction vitréomaculaire ont été opérés ; l'épaisseur maculaire moyenne est passée de $552 \pm 103 \mu\text{m}$ en préopératoire à $363 \pm 123 \mu\text{m}$ en postopératoire, pour remonter à $428 \pm 121 \mu\text{m}$ à la fin du suivi (Fig. 30). Aucune amélioration significative de la vision n'a été observée.

Cas particuliers

Chirurgie de la cataracte. Le risque d'apparition d'OM en postopératoire est plus important chez les patients diabétiques. Il faut donc prolonger pendant 2 mois le traitement anti-inflammatoire postopératoire.

En cas d'OM préopératoire, il y a indication à réaliser le laser avant l'intervention. Si celui-ci ne peut être effectué du fait de l'importance de la cataracte, il faut le réaliser dans un délai de 3 semaines après l'intervention. En cas d'échec du laser, il y a indication à traiter l'OM par acétazolamide associé aux anti-inflammatoires et attendre 6 mois avant de refaire du laser.

En cas d'OM postopératoire (ou après une capsulotomie au laser Yag), il faut également attendre 6 mois avant de proposer un traitement par laser.

Photocoagulation panrétinienne. Lorsqu'une PPR est indiquée alors qu'il existe un OM, il faut traiter celui-ci avant de débiter la PPR.

Dans les cas où la réalisation de la PPR est urgente, il faut traiter l'OM au cours de la première séance de PPR.

Si un OM apparaît au début de la PPR, il faut ralentir la PPR ou réaliser une photocoagulation maculaire immédiate si la PPR ne peut être ralentie. Si l'OM apparaît à la 3^e ou 4^e séance, il faut espacer les séances de PPR de 1 mois au moins et ne pas traiter l'OM avant 6 mois.

Les autres situations où il faut surseoir au traitement par laser sont l'apparition d'un OM au cours :

- d'une néphropathie décompensée. Une dialyse est alors indiquée ;
- d'une hypertension artérielle déséquilibrée ;
- d'un équilibre glycémique intensif ;
- d'une grossesse si le terme est proche.

OCCLUSIONS VEINEUSES

■ Diagnostic

L'OMC est habituellement sectoriel dans les occlusions de branche veineuse rétinienne (OBVR). Il siège alors d'un seul côté du raphé médian, ce qui permet parfois de rattacher l'OM à cette étiologie lorsque le diagnostic n'a pas été posé initialement. Une autre particularité sémiologique de cet OMC est la présence possible de sang à l'intérieur des logettes centrales (Fig. 31). Dans les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR), l'OM est souvent très important, et fréquemment associé à de volumineux décollements séreux rétiens (Fig. 32).

■ Évolution

Le principal facteur pronostic de l'OVCR, en dehors du risque de glaucome néovasculaire, est l'apparition et le passage à la chronicité d'un OMC avec ses risques de dégénérescence cystoïde, de prolifération pigmentaire centrale, de membrane épimaculaire ou de trou lamellaire. L'acuité visuelle finale 3 ans après une OVCR a été étudiée dans la Central Retinal Vein Occlusion Study Group. Elle est supérieure ou égale à 5/10 dans 28 % des cas, comprise entre 1/10 et 4/10 dans 31 % des cas, et inférieure à 1/10 dans 41 % des cas. Cette évolution de l'acuité visuelle a également été étudiée en fonction de l'acuité visuelle initiale. [122] On constate alors que 65 % des patients ayant initialement plus de 5/10, et 79 % des patients ayant moins de 1/10 resteront à leur niveau d'acuité visuelle initiale (Tableau 5). Dans ces deux groupes, l'acuité visuelle initiale est donc un bon facteur prédictif de l'acuité visuelle finale.

Pour les OBVR, environ 50 à 60 % des patients retrouvent une acuité visuelle supérieure à 5/10 au bout de 1 an. Spontanément, il existe une amélioration de l'acuité visuelle de plus de deux lignes dans 37 % des cas. [15] Cela est essentiellement dû au développement d'une circulation de suppléance (anastomose veinoveineuse le plus souvent) permettant la diminution de l'OM. L'absence de récupération visuelle est liée soit au passage à la chronicité de l'OM, soit à la présence d'une ischémie maculaire. [38]

■ Traitement

La CRVO Study (Central Retinal Vein Occlusion Study) a évalué l'efficacité du traitement par laser chez les patients présentant un OMC dans les formes d'OVCR œdémateuses. [121] Bien qu'il y ait une diminution angiographique statistiquement significative de l'OM chez les patients traités, aucun bénéfice visuel n'a été retrouvé par rapport aux patients non traités. Néanmoins, chez les sujets jeunes (moins de 60 ans), il existait une tendance vers l'amélioration visuelle après traitement. Par conséquent, si une photocoagulation maculaire en quinconce est proposée, il faut informer le patient que le but recherché est de stabiliser l'affection plutôt que d'entraîner un gain d'acuité visuelle. Il est préférable de proposer ce traitement aux patients ayant une acuité visuelle inférieure à 5/10 après avoir attendu quelques mois pour permettre une éventuelle régression spontanée de l'OM. Les modalités du traitement sont les mêmes que pour l'OMC diabétique.

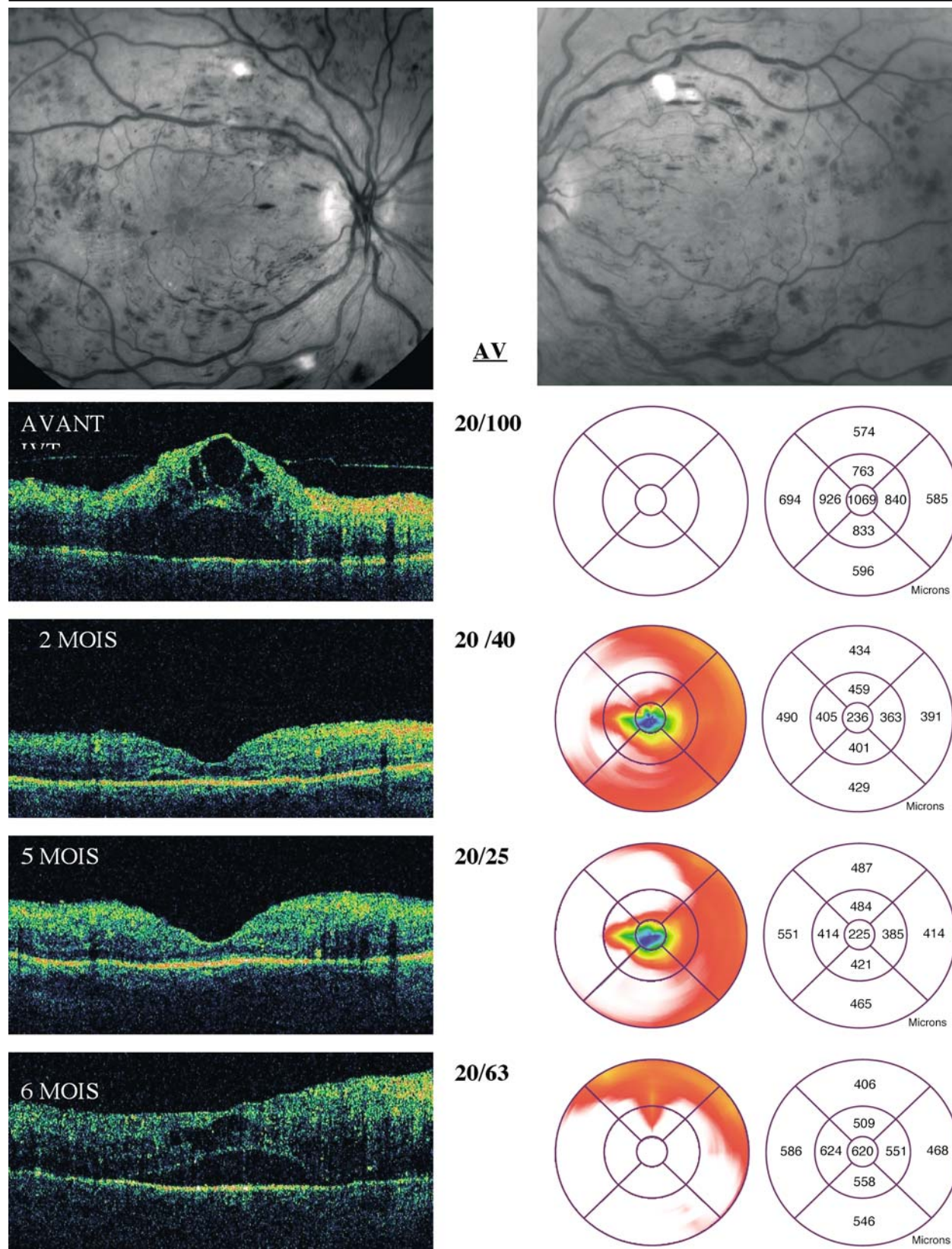


Figure 27 Évolution d'un OM diabétique sur rétinopathie diabétique floride après une injection intravitréenne de triamcinolone. L'efficacité sur l'épaisseur rétinienne est rapide mais ne dure que quelques mois.

Compte tenu de ce bénéfice médiocre, d'autres traitements ont été proposés dans les formes œdémateuses des OVCR. La réalisation d'anastomoses rétinohoroidiennes afin de dériver le sang veineux rétinien vers le réseau choroïdien a été proposée.^[89] La technique consiste à réaliser un impact de laser argon à forte puissance (plusieurs watts) sur le bord d'une veine nasale (ou temporale en dehors des arcades) afin de créer une lésion à la fois de la veine et de la choroïde sous-jacente. La relative difficulté de réalisation et surtout les nombreuses complications de ce traitement font que son intérêt est actuellement remis en cause. Des tentatives de

décompression de la veine centrale de la rétine au niveau de la gaine du nerf optique ont également été réalisées, soit par voie externe (technique abandonnée), soit par voie interne.^[92] La technique consiste, après réalisation d'une vitrectomie, à inciser radialement le nerf optique. Le bénéfice à long terme de ce traitement est encore incertain. Enfin, l'injection intravitréenne de triamcinolone semblerait apporter des résultats intéressants à la fois dans les occlusions de la veine centrale et les occlusions de branche veineuse (Fig. 33) bien qu'aucune étude prospective, comparative et avec un recul suffisant n'ait pu valider cette attitude. Pour les OVCR, Park a

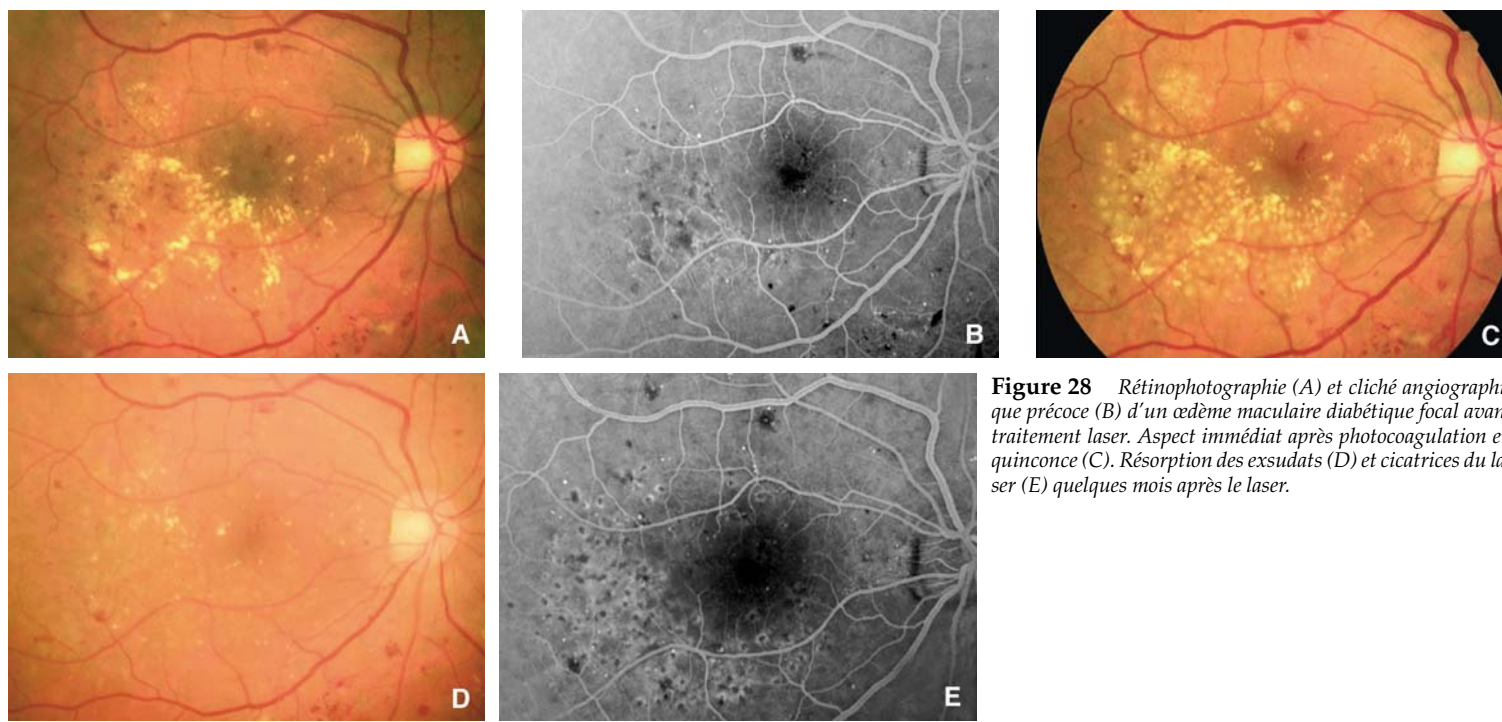


Figure 28 Rétinophotographie (A) et cliché angiographique précoce (B) d'un œdème maculaire diabétique focal avant traitement laser. Aspect immédiat après photocoagulation en quinconce (C). Résorption des exsudats (D) et cicatrices du laser (E) quelques mois après le laser.

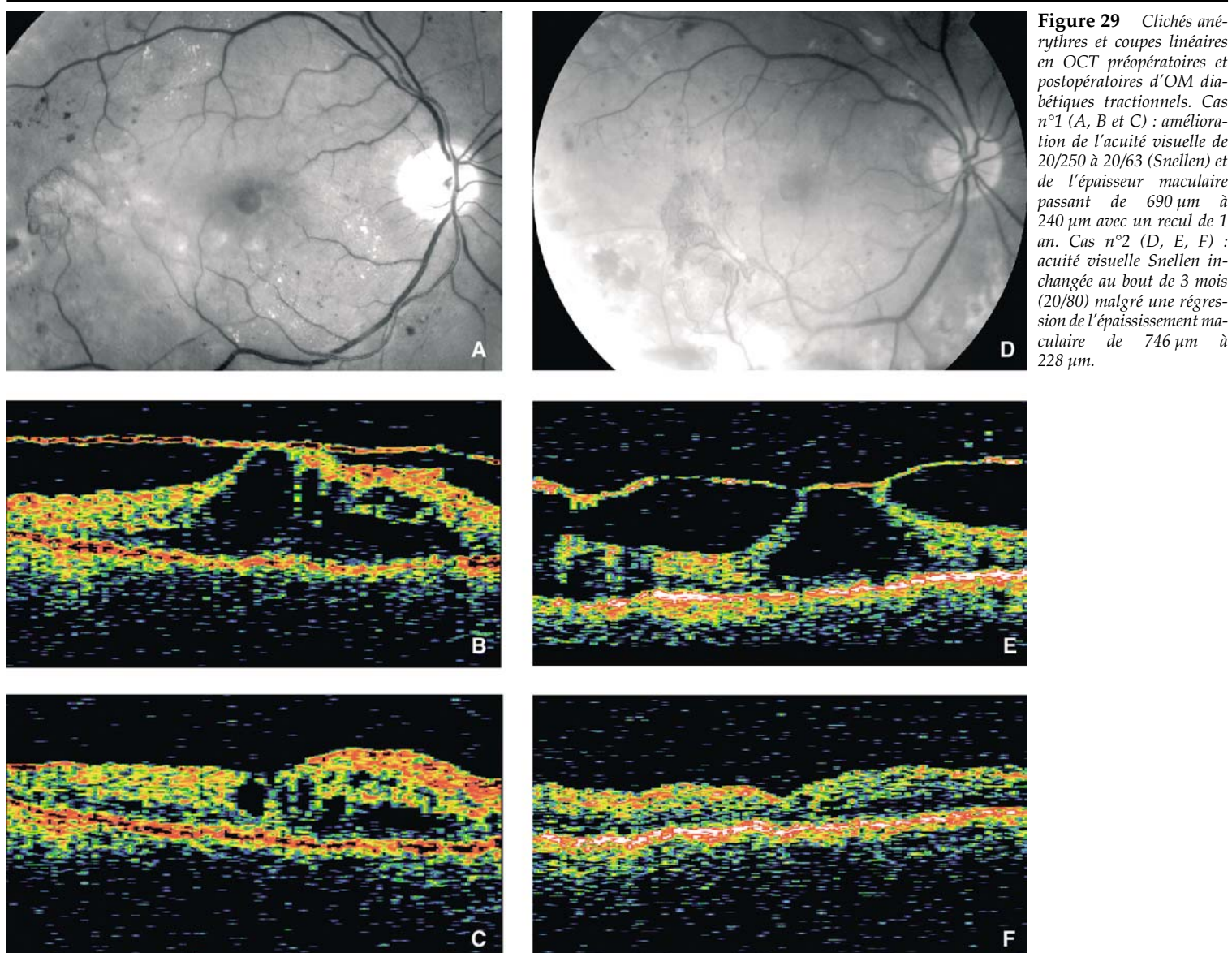


Figure 29 Clichés anisotrythres et coupes linéaires en OCT préopératoires et postopératoires d'OM diabétiques tractionnels. Cas n°1 (A, B et C) : amélioration de l'acuité visuelle de 20/250 à 20/63 (Snellen) et de l'épaisseur maculaire passant de 690 μm à 240 μm avec un recul de 1 an. Cas n°2 (D, E, F) : acuité visuelle Snellen inchangée au bout de 3 mois (20/80) malgré une régression de l'épaississement maculaire de 746 μm à 228 μm .

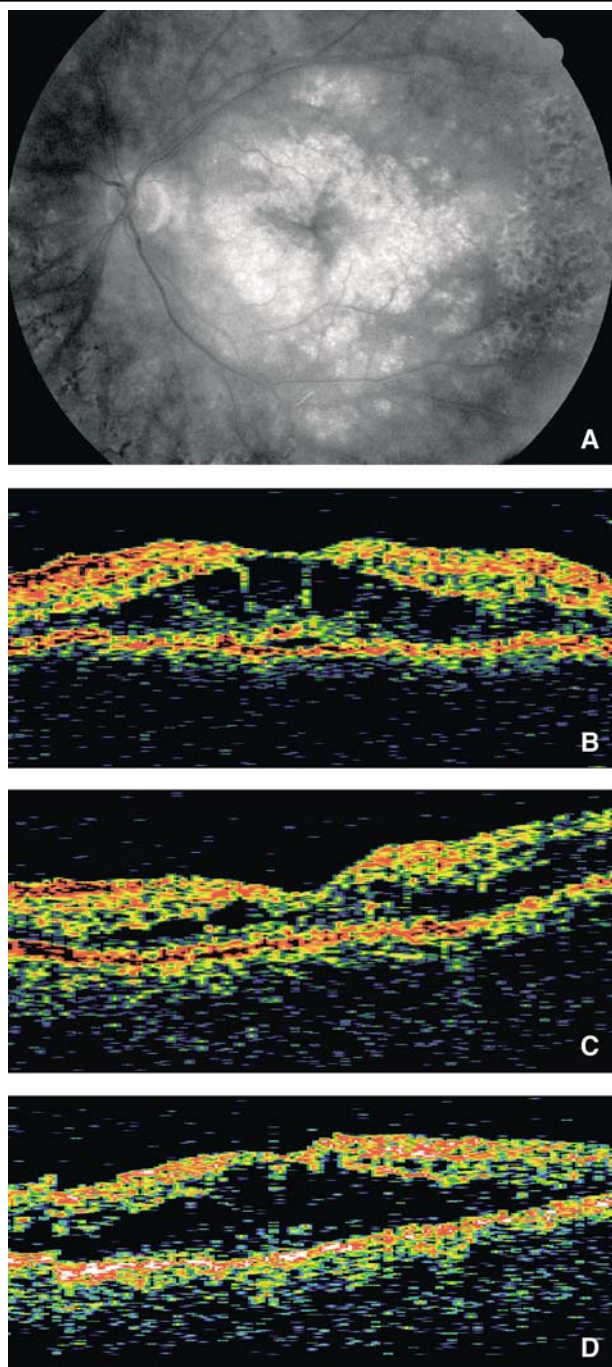


Figure 30 A. Cliché tardif d'angiographie fluorescéinique d'un OM diabétique avec aspect en « nid d'abeilles ». B. OCT 1 préopératoire ne retrouvant pas de traction vitréomaculaire. Il existe un épaississement maculaire à 500 μm pour une acuité visuelle Snellen à 20/100. C. OCT 1 postopératoire à 3 mois montrant la régression de l'épaississement maculaire à 237 μm pour une récupération visuelle de 20/63. D. OCT 1 postopératoire à 1 an avec récurrence de l'OM à 608 μm et baisse d'acuité visuelle à 20/250.

rapporté une amélioration visuelle moyenne de quatre lignes ETDRS (20 lettres) avec un recul de 5 mois chez 10 patients ayant un OM évoluant depuis 15 mois.^[102] Bien que l'inconvénient de ce traitement (en dehors des éventuelles complications) soit la récurrence de l'OM dans un délai d'au moins 3 mois, un seul patient de cette série a nécessité une deuxième injection au cinquième mois.

■ Occlusion de branche veineuse rétinienne

Chez les patients présentant un OM associé à une occlusion de branche veineuse, l'efficacité du laser a été établie par la BVO Study (Branch Vein Occlusion Study).^[15] Ce traitement n'était proposé que pour les OM évoluant depuis plus de 3 mois avec une acuité visuelle inférieure à 5/10. Un gain de deux lignes d'acuité visuelle était

retrouvé dans 65 % des cas du groupe traité contre 37 % seulement des cas du groupe contrôle ($p = 0,01$). L'acuité visuelle finale à 3 ans était de 5/10 dans le groupe traité contre 3/10 dans le groupe non traité. En cas de circulation de suppléance, il faut habituellement la respecter. Néanmoins, lorsque les ectasies capillaires entretiennent une exsudation menaçant la macula, il ne faut pas hésiter à les photocoaguler. La séparation de la gaine adventicielle au niveau du croisement artérioveineux représente une autre alternative thérapeutique dans les OM associés aux OBVR. Les différentes études retrouvent des résultats discordants, mais la seule qui compare l'efficacité de l'adventicectomie et la photocoagulation maculaire en grid ne retrouve pas de différence significative d'acuité visuelle.^[77] Les mécanismes par lesquels l'adventicectomie permettrait la résorption de l'OM restent discutés car bien que cette chirurgie soit susceptible d'améliorer le débit sanguin, elle ne modifie pas les rapports anatomiques entre les vaisseaux rétinien et n'aurait pas d'effet sur les lésions endothéliales secondaire à l'OBVR. En outre, l'ablation de la traction vitréofovéolaire^[120] et l'amélioration de l'oxygénation tissulaire après vitrectomie,^[116] voire l'ablation de la limitante interne associée à l'adventicectomie pourraient participer à la résorption de l'OM.

Enfin, l'oxygène hyperbare permettant une vasoconstriction et une diminution de la pression veineuse, aurait un effet sur la diminution de l'OMC.^[108]

UVÉITES

■ Épidémiologie

L'OMC est fréquemment observé de façon non spécifique au cours des uvéites. Parmi les causes les plus fréquemment citées, on retrouve un OMC dans :

- 60 % de cas de vascularites idiopathiques associées à une capillaropathie œdémateuse.^[58] L'OM est alors responsable de la BAV dans un tiers des cas, toutes formes de vascularites confondues ;^[101]
- 60 % de cas de rétinohoréïdopathie en Birdshot ;^[90] cette étiologie ayant la particularité de donner des OMC « géants » étendus à tout le pôle postérieur (Fig. 34) ;
- 41 % de cas de sarcoidose ;^[107]
- 35 % de cas d'uvéites intermédiaires ou pars planites (OMC bilatéral) ;^[90]
- l'OM au cours des uvéites antérieures est plus rarement décrit, mais il s'agit d'une complication non rare des uvéites associée au typage HLA B27, pouvant survenir dans 30 % des cas^[26] (Fig. 35).

■ Diagnostic

Le diagnostic d'un OM associé à des signes inflammatoires qui peuvent être discrets doit faire examiner la périphérie rétinienne à la recherche de périphlébites associées, de débris vitréens inflammatoires dans la base du vitré inférieur (œufs de fourmis) (Fig. 36), de granulomes choroïdiens...

Au cours des uvéites intermédiaires, la BAV est souvent due à la présence d'un OMC. La présence d'une hyalite peut expliquer en partie le flou visuel et une certaine baisse d'acuité visuelle ressentie par le patient. Mais lorsqu'il existe une BAV importante et notamment de près, a fortiori si l'opacité vitréenne est modérée, il faut penser que cette hyalite est probablement associée à un OMC qui est la cause principale de la BAV. L'angiographie et l'OCT en apporteront facilement la preuve. L'angiographie fluorescéinique retrouve fréquemment des dilatations du réseau capillaire périfovéolaire en plus des signes habituels d'OMC et des signes associés (œdème papillaire, vascularite, capillaropathie étendue...).

■ Évolution

Le pronostic visuel est variable en fonction des étiologies mais reste en général favorable au cours des vascularites de type

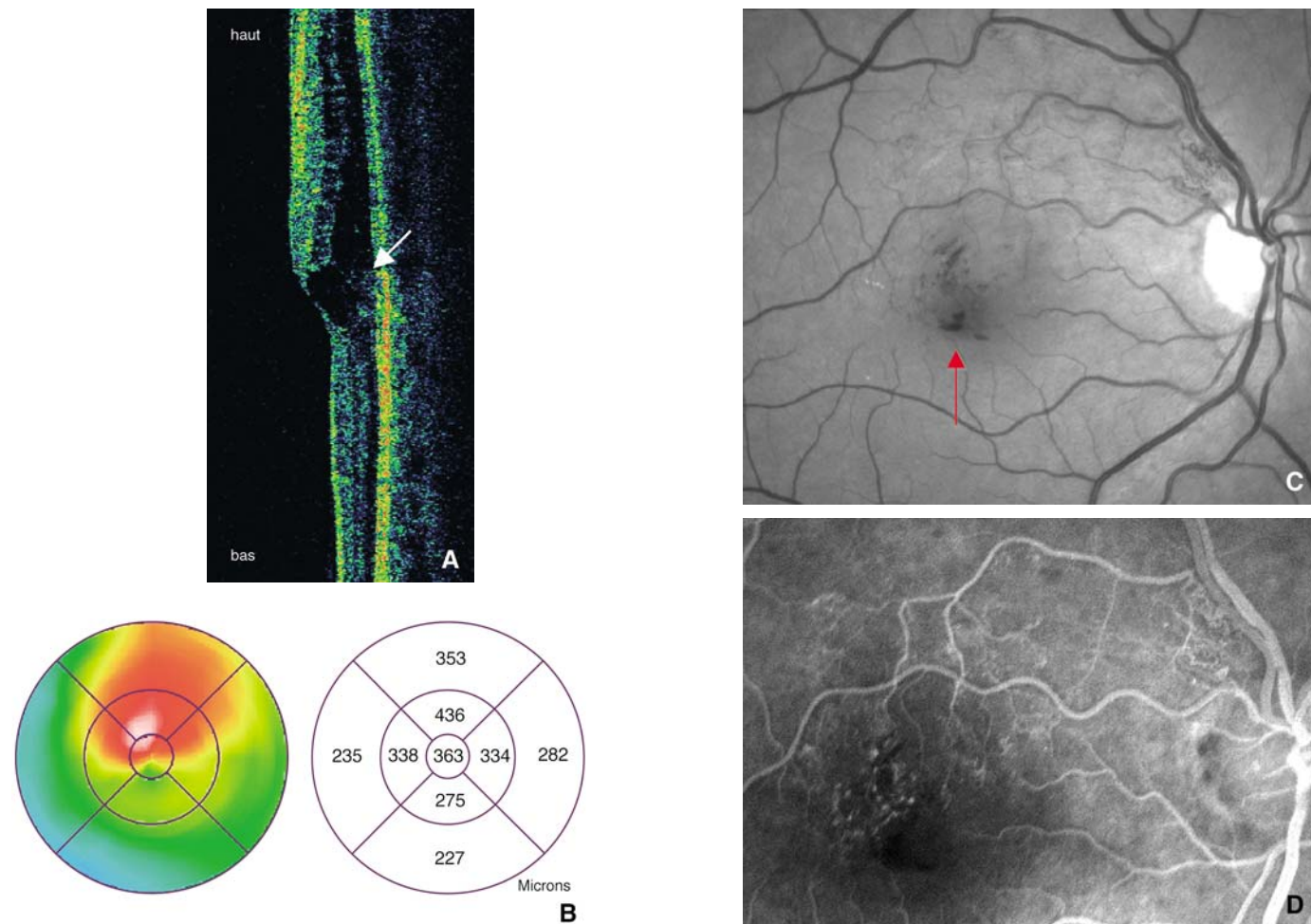


Figure 31 A. Coupe verticale en OCT. B. Mapping. C. Cliché anérythre. D. Temps artérioveineux de l'angiographie fluorescéinique d'un OM sur occlusion de branche veineuse maculaire. On remarque que l'épaississement et les anomalies du réseau capillaire

sont systématisés d'un seul côté du raphé médian. La présence d'un niveau hématique dans les logettes cystoïdes centrales (flèche rouge) est également fréquente dans cette étiologie d'OM. On retrouve ce niveau sur la coupe verticale en OCT (flèche blanche).

œdémateux^[101] et des pars planites idiopathiques à condition d'une prise en charge précoce : 75 % des patients gardent une AV supérieure à 5/10 dans les pars planites idiopathiques. Les facteurs de mauvais pronostic sont la présence d'une vascularite occlusive et le passage à la chronicité de l'OM.

■ Traitement

La corticothérapie est largement utilisée pour traiter les OMC dans le cadre des uvéites. La forme locale comme les injections sous-ténoniennes ou latérobulbaires^[64] est parfois efficace. Antcliff a décrit des cas d'amélioration visuelle ou de disparition d'OM après injections intravitréennes de triamcinolone dans les OM réfractaires uvéitiques.^[7] La voie systémique est préférable en cas d'atteinte bilatérale, ou d'association à une pathologie systémique. En cas de vascularite occlusive ou de BAV sévère, la corticothérapie doit être débutée à forte dose (bolus de 1 g/j ou 1 mg/kg/j) et maintenue à 40 mg par jour pendant au moins 1 mois. La décroissance progressive ne sera débutée qu'en cas d'amélioration.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) ont également été utilisés pour des uvéites chroniques avec OM. Ils permettent une réduction de l'OM mais aucune amélioration visuelle n'a été retrouvée.^[134] Leur effet serait plus bénéfique pour les OMC récents chez le sujet jeune.^[33] L'acétazolamide est introduit à la posologie de 500 mg par jour pendant 1 mois, puis diminué à 250 mg par jour en fonction de la réponse clinique.

En cas d'échec de la corticothérapie ou de corticodépendance, les immunosuppresseurs peuvent être proposés en association à la corticothérapie. Une étude contrôlée a montré l'efficacité de la ciclosporine en termes de bénéfice visuel et de résorption de l'OM.^[98] Ce traitement nécessite un bilan cardiologique (tension

artérielle) et rénal (créatininémie) associé à une surveillance très rigoureuse de ces paramètres. La posologie habituelle est de 5 mg/kg/j pendant plusieurs mois.

ANOMALIES VASCULAIRES RÉTINIENNES

D'autres anomalies vasculaires rétiniennes peuvent entraîner un OMC avec exsudats lipidiques parfois importants telles que la maladie de Coats, les malformations artérioveineuses, les masses télangiectasiques, les angiomas. Le traitement de ces anomalies vasculaires par laser, ou parfois cryothérapie lorsque la malformation dépasse un diamètre papillaire, est efficace sur l'exsudation et l'OMC.

Les télangiectasies maculaires idiopathiques de type I entraînent également un OMC associé à des exsudats. Ces télangiectasies sont habituellement unilatérales, disposées en un croissant temporal de part et d'autre du raphé médian contrairement aux OBVR (Fig. 37). La photocoagulation en quinconce maculaire doit être proposée dans ce type de télangiectasies. Elle est préférable à la photocoagulation directe des ectasies. Parfois, l'OM peut s'observer au cours des télangiectasies maculaires idiopathiques de type 2 (Fig. 38).

La rétinopathie radique donne un tableau assez proche de celui des télangiectasies, mais dans ce cas, il existe fréquemment une non-perfusion capillaire avec formation de nodules cotonneux (Fig. 39). La participation ischémique et l'occlusion progressive des capillaires maculaires font que cette forme d'OM est plutôt de mauvais pronostic même si un traitement par photocoagulation en grille maculaire peut améliorer à court terme l'OMC.

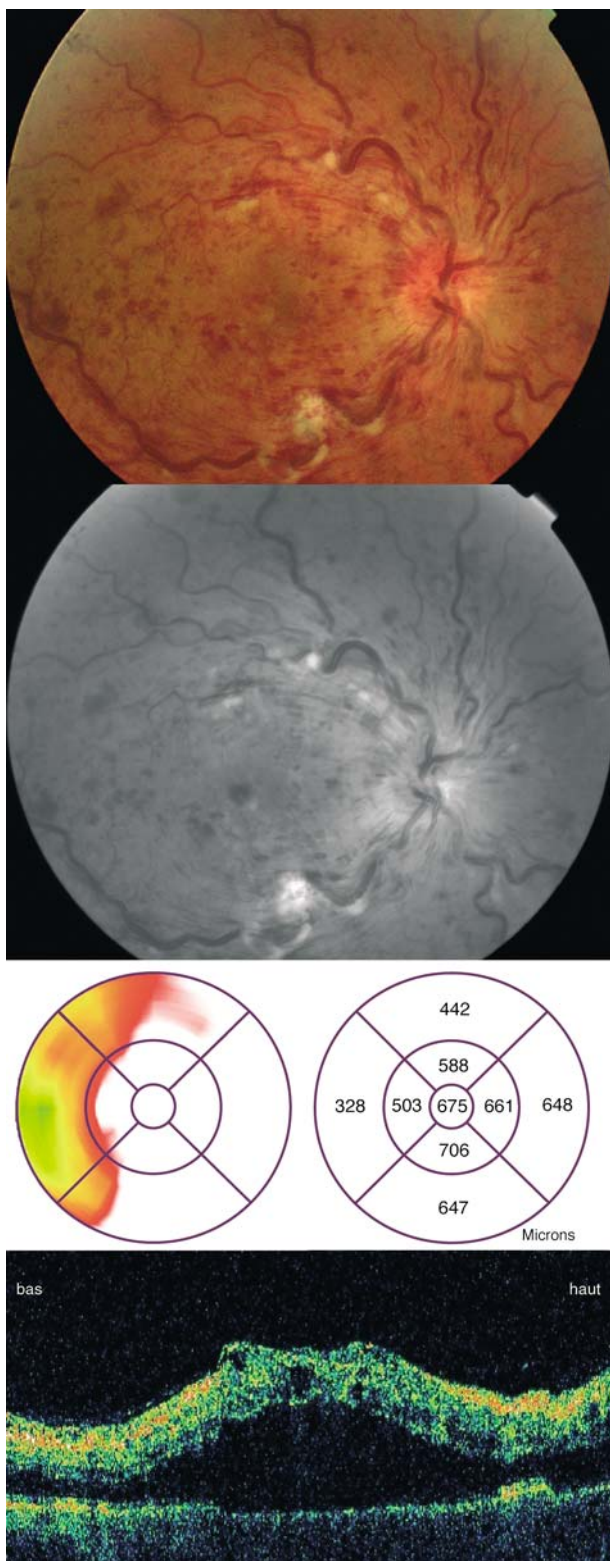


Figure 32 Retinophotographie, cliché en lumière bleue, mapping et coupe linéaire en stratus OCT d'un OM sur occlusion de la veine centrale de la rétine de forme cédémateuse. L'OCT retrouve un épaissement maculaire très important associé à un volumineux décollement séreux rétinien fréquemment observé dans cette étiologie.

DYSTROPHIES RÉTINIENNES

La BAV survient tardivement au cours des rétinopathies pigmentaires par atteinte atrophique de la macula, mais elle peut intervenir anormalement précocement en raison du développement

Tableau 5. – Pronostic visuel à 3 ans des occlusions de la veine centrale de la rétine en fonction de l'acuité visuelle (AV) initiale d'après « The Central Retinal Vein Occlusion Study Group ». [122]

	AV initiale $\geq 0,5$ (209/714)	AV initiale 0,1-0,4 (304/714)	AV initiale $< 1/10$ (201/374)
AV finale $\geq 0,5$	65%	19%	1%
AV finale $< 1/10$	10%	37%	79%

d'un OMC. En cas de doute diagnostique, il est préférable de réaliser un OCT plutôt qu'une angiographie. L'OMC est habituellement bien visible en OCT (Fig. 40), mais l'épaississement est souvent modéré, comme si les logettes microkystiques se développaient dans une macula déjà atrophique.

La prescription d'acétazolamide à faibles doses est souvent proposée dans les rétinopathies pigmentaires, avec un effet variable sur la régression de l'OMC et l'amélioration visuelle. [20, 39]

MEMBRANES ÉPIMACULAIRES

Les membranes épimaculaires lorsqu'elles se contractent sont responsables d'un épaissement maculaire mécanique. Celui-ci est parfaitement analysé par l'OCT (Fig. 41). L'épaississement maculaire s'accompagne souvent d'un épaissement des couches externes. En fonction du type de constriction, il existe deux aspects principaux d'épaississement maculaire. Si la constriction provoque une invagination fovéolaire associée à un épaissement rétinien, l'image obtenue sera celle d'un pseudotrou maculaire. Au contraire, l'attraction de la membrane peut provoquer une disparition de la dépression fovéolaire associée à un affrontement et un épaissement des couches rétinienne externes de part et d'autre de la fovea.

Les clichés en lumière bleue sont particulièrement intéressants pour analyser la constriction de la zone avasculaire centrale (Fig. 41). L'angiographie n'est pas indispensable dans cette pathologie, mais lorsqu'elle est pratiquée, elle peut montrer dans certains cas que l'épaississement maculaire s'accompagne de diffusion du colorant à partir des capillaires rétinienés altérés par la contraction.

L'existence d'un OM angiographique préopératoire est liée à une acuité visuelle postopératoire finale plus basse que lorsque l'OM est absent. [54] Parmi les autres facteurs pronostiques, il faut également retenir l'acuité visuelle préopératoire (0,16 ou plus) et la durée d'évolution des symptômes (moins de 2 ans). [54]

AUTRES ÉTIOLOGIES

Les néovaisseaux sous-rétiniens sont souvent associés à un OM, un décollement séreux rétinien, des hémorragies rétinienne ou des exsudats. Dans la majorité des cas, l'hyperfluorescence provenant de la membrane néovasculaire observée sur l'angiographie rend le diagnostic facile mais gêne l'analyse de l'œdème maculaire. En cas de néovaisseaux occultes, le diagnostic peut être parfois plus difficile lorsque l'œdème maculaire précède l'identification de la plaque de néovaisseaux (Fig. 42).

Les tumeurs choroïdiennes (mélanomes, hémangiomes), quelle que soit leur localisation mais surtout lorsqu'elles se situent à proximité du pôle postérieur, peuvent être responsables d'un OM (Fig. 43).

Enfin, lors des choriorétinites séreuses centrales ou des épithéliopathies rétinienne diffuses, l'OM est inhabituel mais peut être observé (Fig. 44).

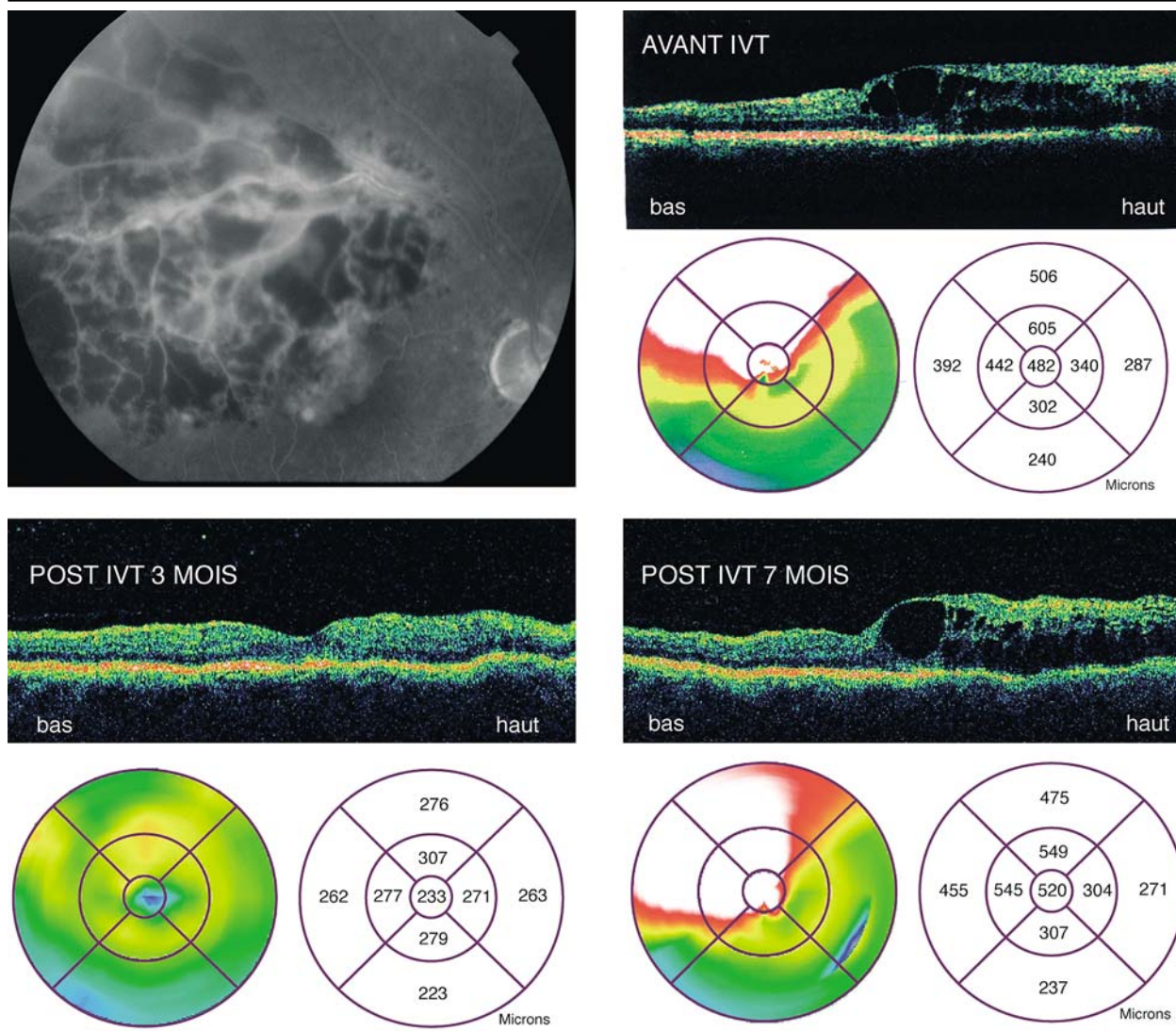


Figure 33 Évolution d'un OM sur OBVR traité par injection intravitréenne de triamcinolone.

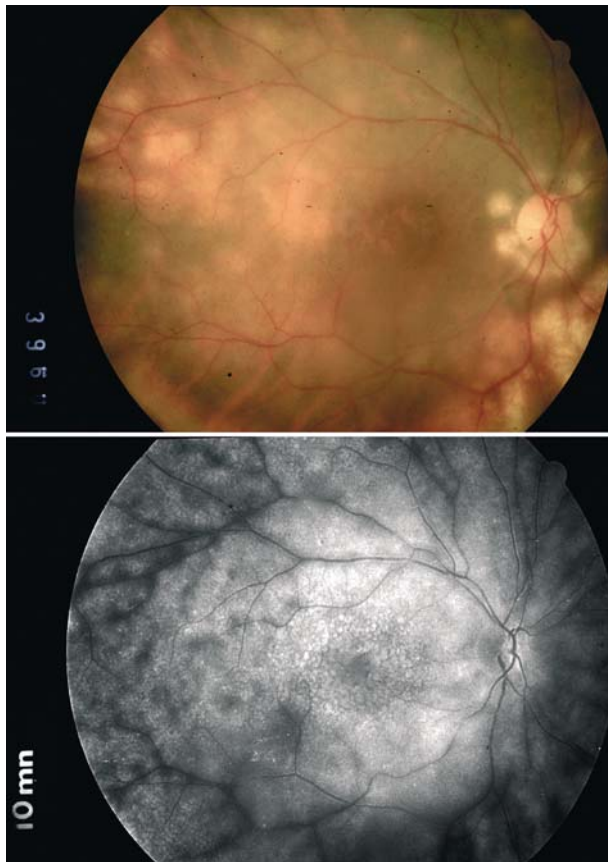


Figure 34 Rétinophotographie et cliché tardif à 10 minutes d'un OM sur rétino-choroïdopathie en Birdshot. L'accumulation de la fluorescéine au sein de logettes microkystiques réparties sur l'ensemble du pôle postérieur donnant un aspect d'OM géant est caractéristique de cette étiologie.

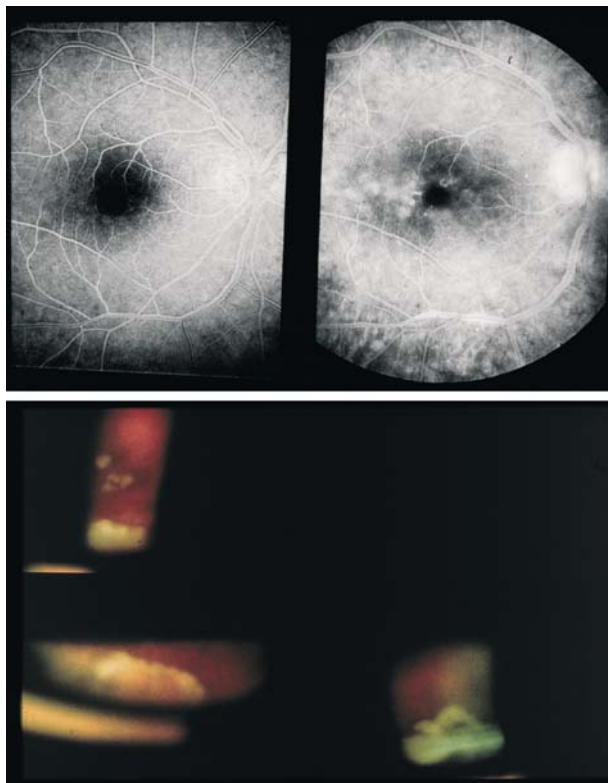


Figure 36 OM associé à une pars planite.

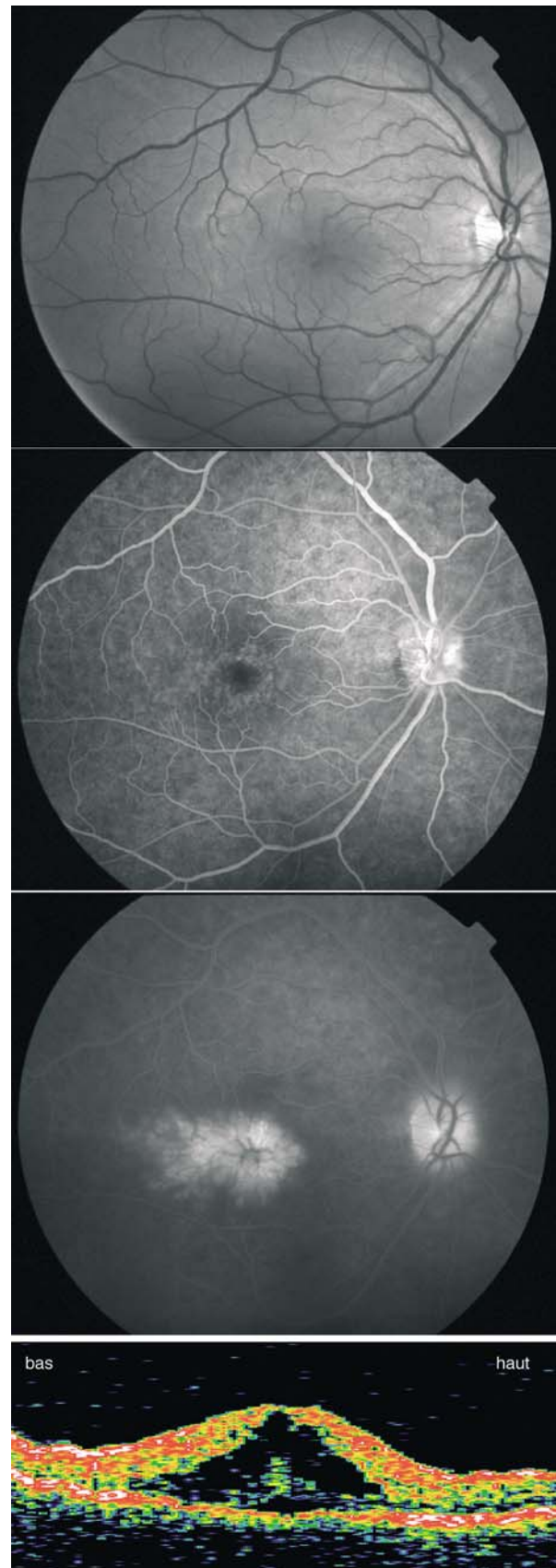


Figure 35 OM associé à une uvéite HLA B27.

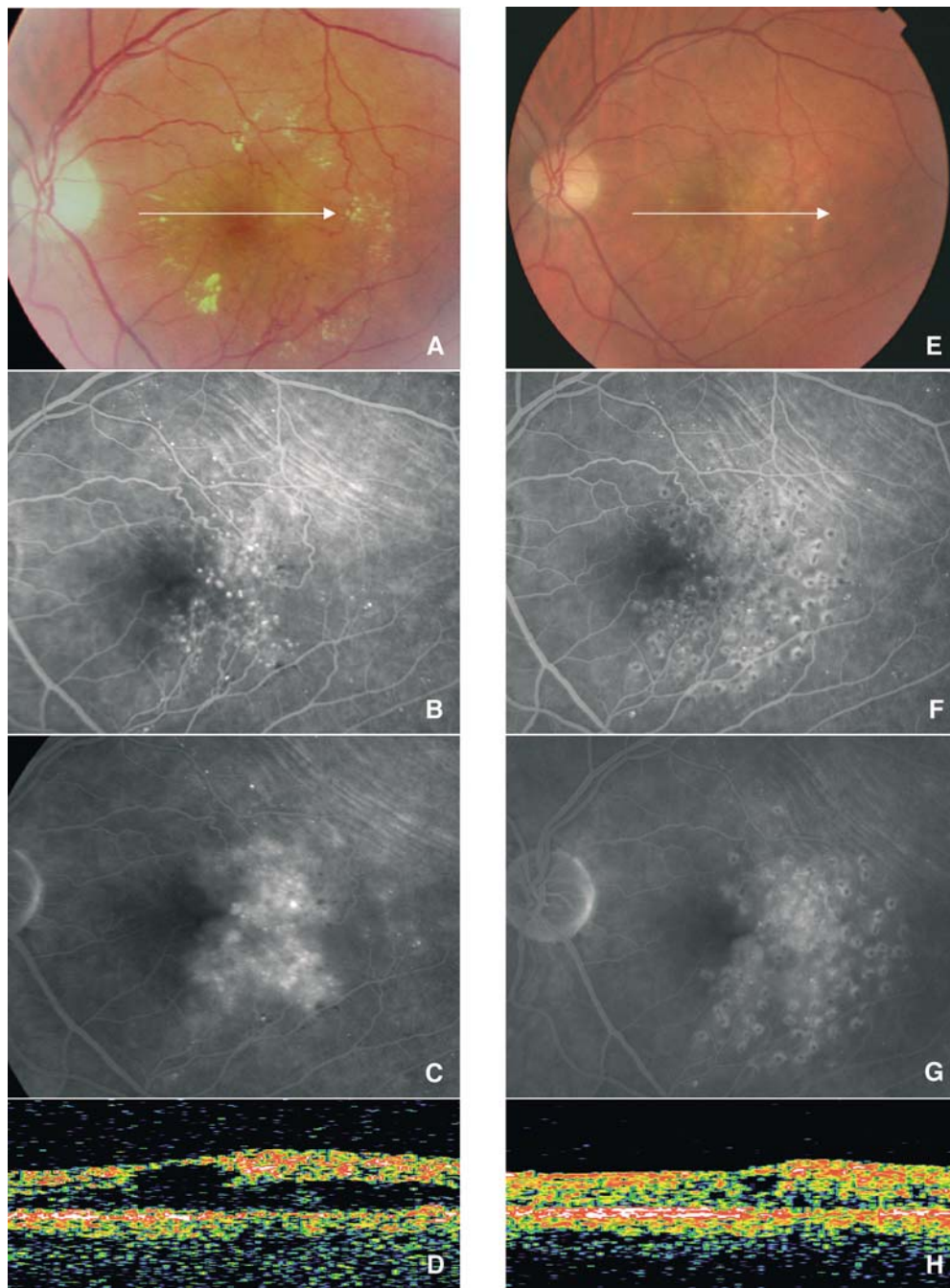


Figure 37 OM associé à des télangiectasies maculaires de type 1. Les anomalies capillaires siègent de part et d'autre du raphé médian en temporal de la macula et s'associent à des exsudats. A, B, C, D. Aspect avant photocoagulation en quinconce. E, F, G, H. 1 an après traitement, les exsudats ont disparu, les diffusions aux temps tardifs de l'angiographie ont diminué, ainsi que l'épaississement rétinien sur les coupes linéaires en OCT 1.

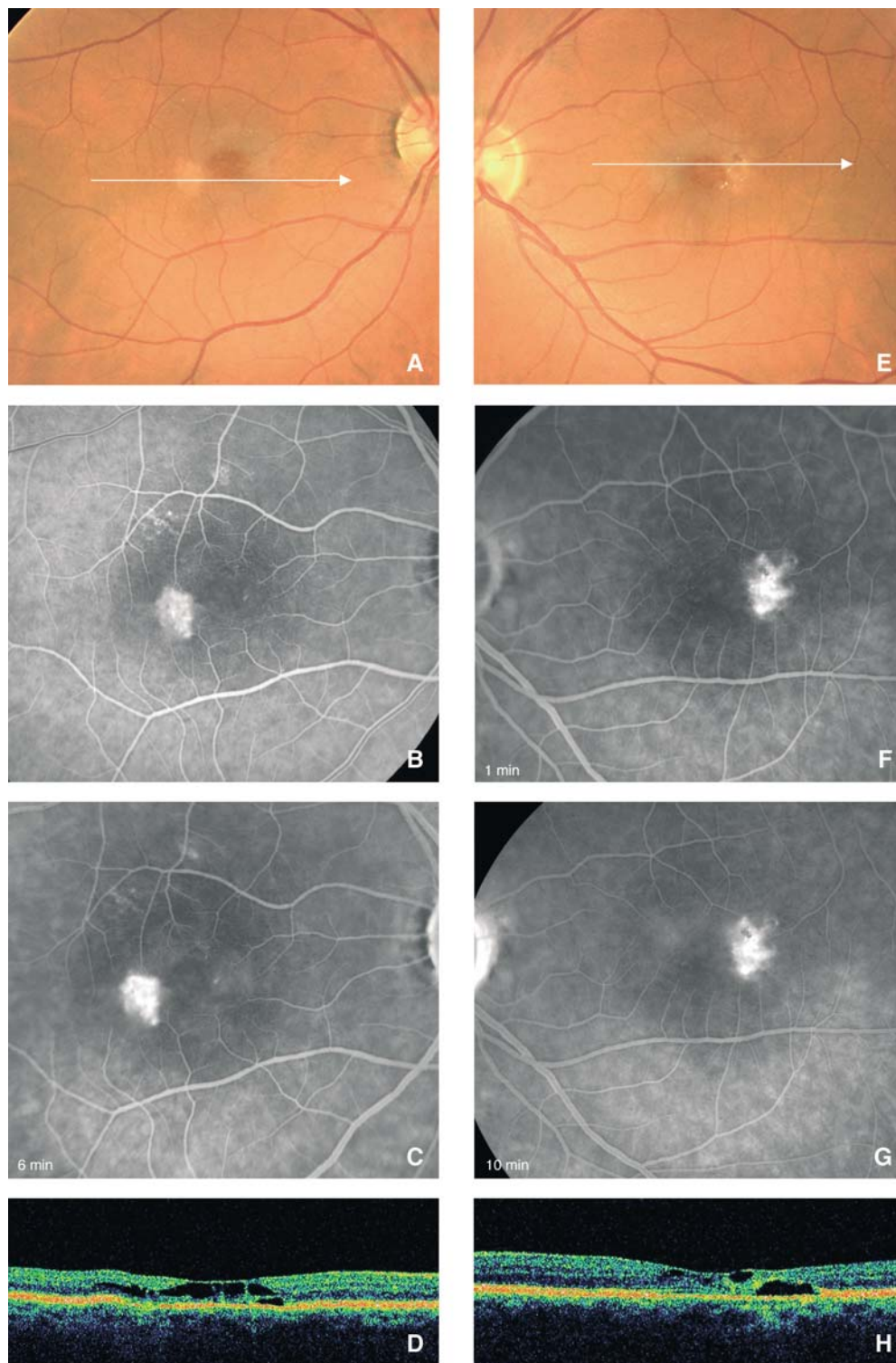


Figure 38 Téliangiectasies maculaires de type II, associées à une atrophie fovéolaire. Le fond d'œil retrouve des lésions parafovéolaires temporales, jaunâtres et bilatérales associées à gauche à un remaniement punctiforme de l'épithélium pigmentaire. Sur les clichés angiographiques, il existe une hyperfluorescence sans réelle diffusion aux temps tardifs. Néanmoins, des logettes intrarétiniennes sont retrouvées sur l'OCT. La présence de ces logettes au sein de la rétine atrophique explique la relative conservation de l'épaisseur maculaire évaluée en OCT à 206 μm à droite et 196 μm à gauche.

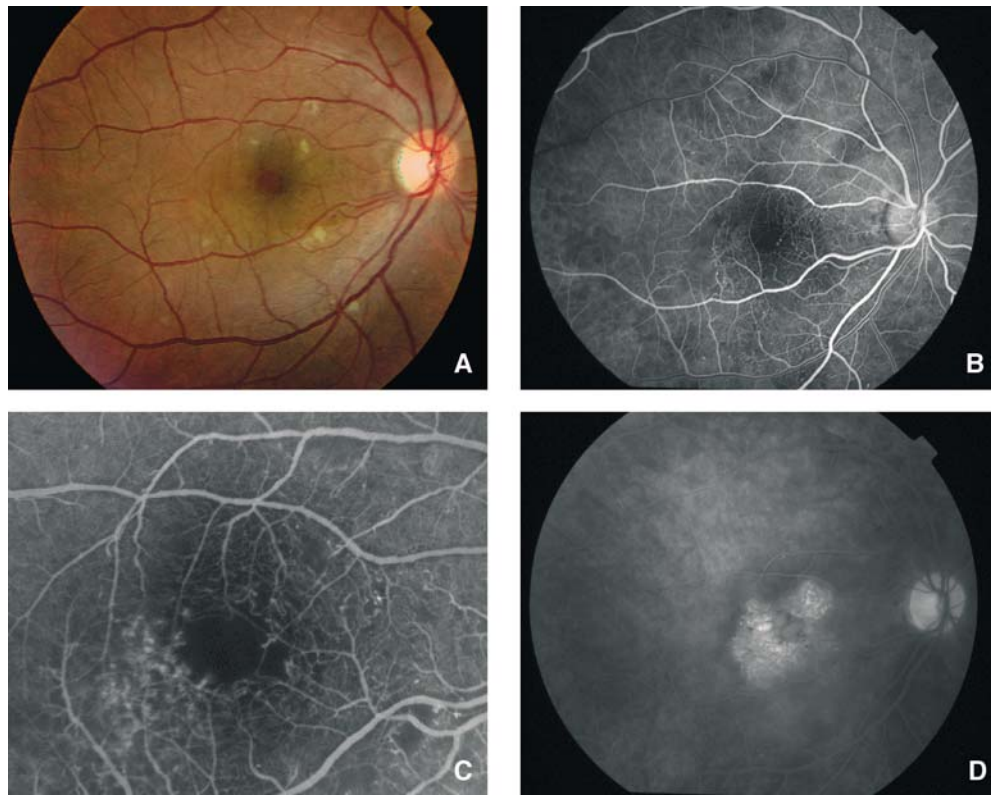


Figure 39 OM associé à une rétinopathie radique. A. Présence de nombreux nodules cotonneux sur les rétino-photographies. B, C. Temps précoce et artérioveineux montrant la raréfaction diffuse des capillaires maculaires. D. Temps tardif avec présence de logettes cystoïdes.

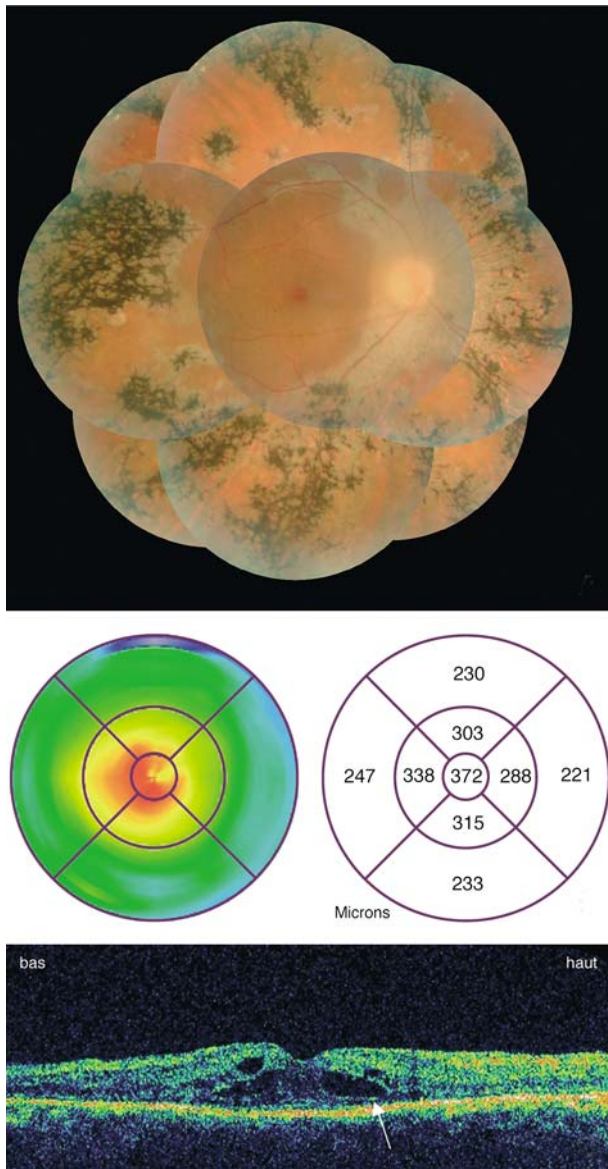


Figure 40 OM survenant au cours d'une rétinopathie pigmentaire. L'épaississement est souvent peu important avec présence de logettes intrarétiniennes étalées sur les coupes OCT (flèche).

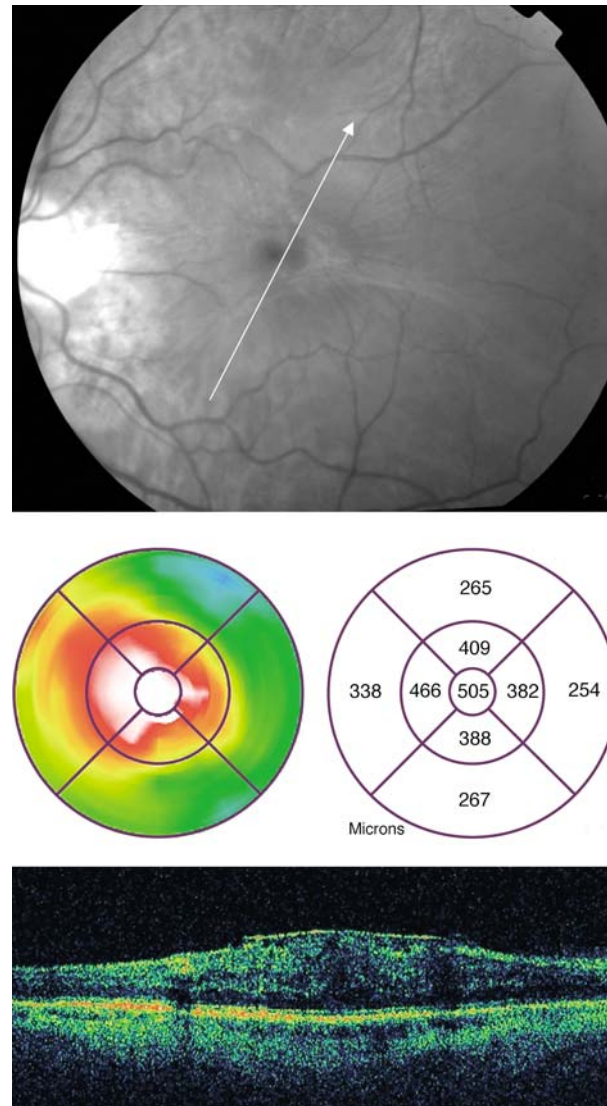


Figure 41 OM associé à une membrane épimaculaire. La membrane épimaculaire (MEM) est bien visible sur les clichés en lumière bleue (haut). L'OCT est essentielle pour évaluer l'épaississement rétinien, et visualise la MEM sous la forme d'une ligne hyperréfléctive adhérente au sommet de l'OM. Il est fréquent de ne pas retrouver de logettes intrarétiniennes sur les coupes en OCT dans cette étiologie.

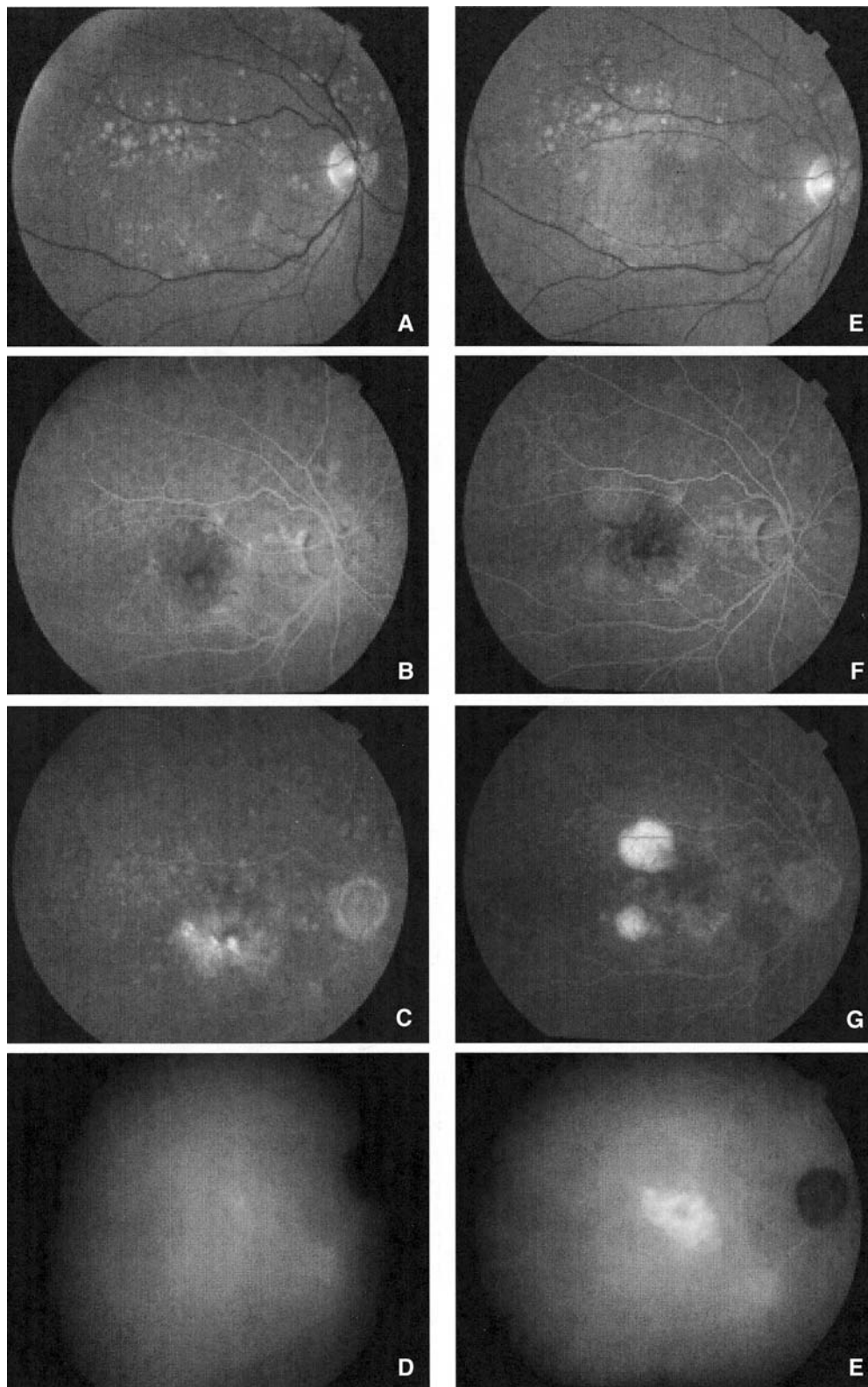


Figure 42 OM précédant de 6 mois la survenue de décollements de l'épithélium pigmentaire vascularisés (A, B, C, D) avec plaques de néovaisseaux occultes identifiés sur l'angiographie au vert d'indocyanine (E, F, G, H).

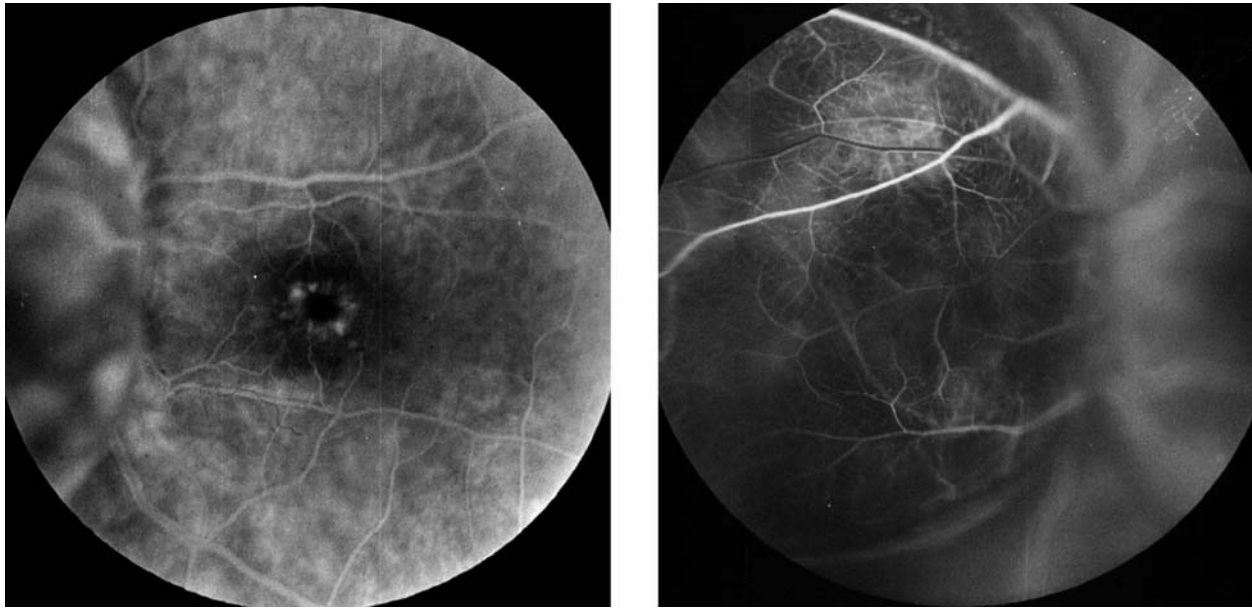


Figure 43 Volumineux mélanome choroïdien atteignant la papille associé à des diffusions maculaires témoignant d'une rupture de la barrière hématorétinienne.

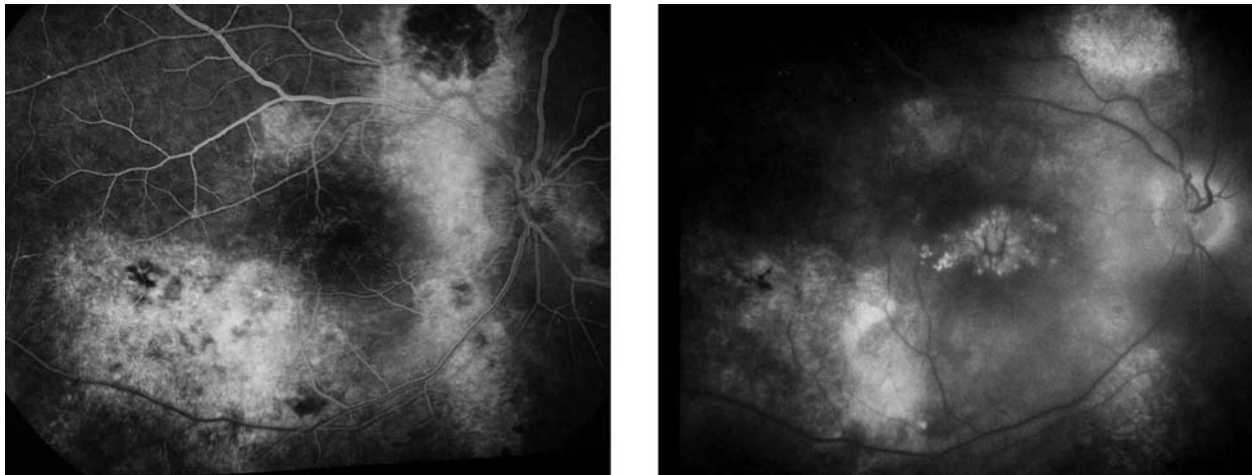


Figure 44 OM associé à une épithéliopathie rétinienne diffuse. Présence de logettes cystoïdes aux temps tardifs de l'angiographie.

Références

- [1] Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 363-365
- [2] Aiello L, Northrup J, Keyt B, Takagi H, Iwamoto M. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 1538-1544
- [3] Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-1 isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46: 1473-1480
- [4] Amin RH, Frank RN, Kennedy A, Elliott D, Puklin JE. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; 38: 36-47
- [5] Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin. Ophthalmol.* 1999; 14: 223-232
- [6] Antcliff RJ, Hussain AA, Marshall J. Hydraulic conductivity of fixed retinal tissue after sequential excimer laser ablation. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 539-544
- [7] Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham E, Ffytche TJ, Marshall J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001; 108: 765-772
- [8] Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin. Ophthalmol.* 1999; 14: 240-248
- [9] Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. VEGF induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and ZO-1: a potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 23463-23467
- [10] Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, Harhaj NS, Scaduto RC Jr. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J. Neurochem.* 2002; 80: 667-677
- [11] Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. The Penn State Retina Research Group Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 3561-3568
- [12] Barber AJ, Antonetti DA. Mapping the blood vessels with paracellular permeability in the retina of diabetic rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 5410-5416
- [13] Benhamou N, Massin P, Haouchine B, Audren F, Tadayoni R, Gaudric A. Intravitreal Triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135: 246-249
- [14] Blankenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomized study. *Ophthalmology* 1979; 86: 69-78
- [15] Branch Vein Occlusion Study Group Branch Vein Occlusion Study Group: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 1984; 98: 271-282
- [16] Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90: 1301-1317
- [17] Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-997
- [18] British multicentre study group Photocoagulation for diabetic maculopathy. A randomized controlled clinical trial using the xenon arc. *Diabetes* 1983; 32: 1010-1016
- [19] Chauhan DS, Marshall J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retinal diseases. *Ophthalmology* 1997; 104: 1145-1151
- [20] Chen JC, Fitzke FW, Bird AC. Long-term effect of Acetazolamide in a patient with retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol.* 1990; 31: 1914-1918
- [21] Cioffi GA, Granstam E, Alm A. Ocular circulation: formation and drainage of tissue fluid in the eye. In: Kauffman PL, ed. *Adler's physiology of the eye*. St Louis: CV Mosby, 2003; 774
- [22] Claudio L, Martiney JA, Brosnan CF. Ultrastructural studies of the blood retinal barrier after exposure to interleukin-1 beta or tumor necrosis factor-alpha. *Lab. Invest.* 1994; 70: 850-861
- [23] Connor TB, Pulido JS. Management of aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1993; 4: 90-101
- [24] Coscas G, Gaudric A. Natural course of nonaphakic cystoid macular edema. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28 suppl: 471-484
- [25] Cunha-Vaz JG, Faria DE, Abreu JR, Campos AJ, Figo GM. Early breakdown of the blood retinal barrier in diabetes. *Br. J. Ophthalmol.* 1975; 59: 649-656
- [26] Dodds EM, Lowder CY, Meisler DM. Posterior segment inflammation in HLA-B27+ acute anterior uveitis: clinical characteristics. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 1999; 7: 85-92
- [27] Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999; 106: 663-668
- [28] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1: photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 1985; 103: 1798-1806
- [29] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report number 4. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Int. Ophthalmol. Clin* 1985; 27: 265-272
- [30] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. *Ophthalmology* 1987; 94: 761-774
- [31] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 807-822
- [32] Essner E. Role of vesicular transport in breakdown of the blood-retinal barrier. *Lab. Invest.* 1987; 56: 457-460
- [33] Farber MD, Lam S, Tessler HH, Jennings JJ, Cross A, Rusin MM. Reduction of macular edema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis: a randomized prospective crossover study. *Br. J. Ophthalmol.* 1994; 78: 4-7
- [34] Feng Y, Venema VJ, Venema RC, Tsai N, Bedzadian MA, Caldwell RB. VEGF-induced permeability increase is mediated by Caveolae. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40: 157-167
- [35] Ferris FL, Podgor MJ, Davis MD. The Diabetic Retinopathy Study Research Group Macular edema in diabetic retinopathy study patients. Diabetic Retinopathy Study Report. Number 12. *Ophthalmology* 1987; 94: 754-760
- [36] Ffytche TJ, Blach RK. The aetiology of macular edema. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 1970; 90: 637
- [37] Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 1981; 81: 466-481
- [38] Finkelstein D. Ischemic macular edema: recognition and favorable natural history in branch retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 1992; 110: 1427-1434
- [39] Fishman GA, Gilbert LD, Fiscella RG, Kimura AE, Jampol LM. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107: 1445-1452
- [40] Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR. Effectiveness of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 1987; 103: 479-486
- [41] Flach AJ, Stegman RC, Graham J, Kruger LP. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids. A paired comparison, placebo controlled double-masked study. *Ophthalmology* 1990; 97: 1253-1258
- [42] Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, Yannuzzi LA, Campo RV, Neumann AC et al. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *Am. J. Ophthalmol.* 1991; 112: 514-519
- [43] Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.* 1992; 36: 259-284
- [44] Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1998; XCVI: 557-634
- [45] Frank RN. Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. In: Ryan SJ, ed. *Retina*. St Louis: CV Mosby, 1994; 1243-1276
- [46] Fung WE. Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema: results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation. *Ophthalmology* 1985; 92: 1102-1111
- [47] Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kamplik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000; 20: 126-133
- [48] Gardner TW, Eller AW, Friberg TR, D'Antonio JA, Hollis TM. Antihistamines reduce blood-retinal barrier permeability in type 1 diabetic patients with nonproliferative retinopathy. A pilot study. *Retina* 1995; 15: 134-140
- [49] Gardner TW, Leshner T, Khin S, Vu C, Barber AJ, Brennan WA. Histamine reduces ZO-1 tight-junction protein expression in cultured retinal microvascular endothelial cells. *Biochem. J.* 1996; 320: 717-721
- [50] Gardner TW, Lieth E, Khin SA, Barber AJ, Bonsall DJ, Leshner T et al. Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; 38: 2423-2427
- [51] Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch. Ophthalmol.* 1966; 76: 646-661
- [52] Gass JD, Anderson DR, Davis EB. A clinical fluorescein angiographic and electron microscopic correlation of cystoid macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 1985; 100: 82-86
- [53] Gaudric A, Coscas G. Les classifications de la rétinopathie diabétique. *Rev. Chibret* 1984; 109-117
- [54] Gaudric A, Cohen D. Chirurgie des membranes épimaculaires idiopathiques. Facteurs pronostiques. *J. Fr. Ophthalmol.* 1992; 15: 657-668
- [55] Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 1999; 117: 744-751
- [56] Gehring JR. Macular edema following cataract extraction. *Arch. Ophthalmol.* 1968; 80: 626-631
- [57] Gillies MC, Su T, Stayt J, Simpson JM, Naidoo D, Salonikas C. Effect of high glucose on permeability on retinal capillary endothelium in vitro. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; 38: 635-642
- [58] Graham E, Stanford MR, Sanders MD, Kasp E, Dumonde DC. A point prevalence study of 150 patients with idiopathic retinal vasculitis: 1. Diagnostic value of ophthalmological features. *Br. J. Ophthalmol.* 1989; 73: 714-721
- [59] Gutman FA, Zegarra H. Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28: 462-470
- [60] Harbour JW, Smiddy WE, Rubsam PE, Murray TG, Davis JL, Flynn HW. Pars plana vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 120: 302-307
- [61] Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Rubsam PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am. J. Ophthalmol.* 1996; 121: 405-413
- [62] Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 1019-1029
- [63] Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105: 360-370
- [64] Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 120: 55-64
- [65] Hill SJ. Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 1990; 42: 45-83
- [66] Hollis TM, Carroll WJ, Gardner TW. Retinal histamine synthesis is increased in experimental diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1988; 29: 1201-1204
- [67] Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 1953; 36: 599-619
- [68] Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 57-61
- [69] Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 131: 44-49
- [70] Kent D, Vinos SA, Campochiaro PA. Macular oedema: the role of soluble mediators. *Br. J. Ophthalmol.* 2000; 84: 542-545
- [71] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-1474
- [72] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989; 96: 1501-1510
- [73] Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261-1265
- [74] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102: 7-16

- [75] Krupin T, Waltman SR, Oestrich C, Santiago J, Ratzan S, Kilo C et al. Vitreous fluorometry in juvenile-onset diabetes mellitus. *Arch. Ophthalmol.* 1978; 96: 812-814
- [76] Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602
- [77] Lee WH, Thompson JT, Sjaarda RN. Visual acuity results in arteriovenous sheathotomy versus grid laser photocoagulation in branch retinal vein occlusion [ARVO abstract]. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42: S718
- [78] Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 99: 753-759
- [79] Lu M, Perez V, Ma N, Miyamoto K, Peng HB, Liao JK et al. VEGF increases retinal vascular ICAM-1 expression in vivo. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40: 1808-1812
- [80] Luna JD, Chan CC, Derejani NL, Mahlow J, Chiu C, Peng B et al. Blood-retinal barrier breakdown in experimental autoimmune uveoretinitis: comparison with vascular endothelial growth factor, tumor necrosis alpha, and interleukin-1 beta-mediated breakdown. *J. Neurosci. Res.* 1997; 49: 268-280
- [81] Mamputu JC, Renier G. Advanced glycation end products increase, through a protein kinase C-dependent pathway, vascular endothelial growth factor expression in retinal endothelial cells. Inhibitory effect of glioclazide. *J. Diabetes Complic.* 2002; 16: 284-293
- [82] Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-927
- [83] Martin NF, Green R, Martin LW. Retinal phlebitis in the Irvine-Gass syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1977; 83: 377-385
- [84] Massin P, Vicaud E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using Optical Coherence Tomography. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 1135-1142
- [85] Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135: 169-177
- [86] Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Caulin C et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111: 218-224
- [87] Massin-Korobelnik P, Quentel G, Gaudric A, Sterkers M, Coscas G. Intérêt de la rétinographie en lumière bleue dans le diagnostic des œdèmes maculaires cystoïdes. *Bull. Soc. Ophthalmol. Fr.* 1990; 90: 1161-1164
- [88] Massin-Korobelnik P, Gaudric A, Coscas G. Spontaneous evolution and treatment of diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch. Ophthalmol.* 1994; 232: 279-289
- [89] McAllister IL, Constable IJ. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of non-ischemic central retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 456-462
- [90] Meunier I, Soubrane G, Coscas G. Les vascularites rétinien-nes. Aspect cliniques. *Bull. Soc. Ophthalmol. Fr.* 2000; 100: 87-200
- [91] Milch FA, Yannuzzi LA. Medical and surgical treatment of aphakic cystoid macular edema. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1987; 27: 205-217
- [92] Mitchel Opremacak E, Bruce RA, Lomeo MD, Ridendour CD, Letson AD, Rehmar AJ. Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion. *Retina* 2001; 21: 408-415
- [93] Miyake K, Sakamura S, Miura H. Long term follow-up study on prevention of aphakic cystoid macular edema by topical indomethacin. *Br. J. Ophthalmol.* 1980; 64: 324-328
- [94] Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 10836-10841
- [95] Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, Mc Meel JW, Scheppens CL. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1998; 95: 1335-1339
- [96] Natarajan R, Bai W, Lanting L, Gonzales N, Nadler J. Effects of high glucose on vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: H2224-H2231
- [97] Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG, Davis MD, Ferris FL. Macular thickening and visual acuity. *Ophthalmology* 1987; 94: 1134-1139
- [98] Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens GJ, Melow SD, Green SB. Randomized double masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1991; 112: 138-146
- [99] Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 127: 688-693
- [100] Otani T, Kishi S. Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 129: 487-494
- [101] Palmer HE, Stanford MR, Sanders MD, Graham EM. Visual outcome of patients with idiopathic ischaemic and non-ischaemic retinal vasculitis. *Eye* 1996; 10: 343-348
- [102] Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal Triamcinolone Acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136: 419-425
- [103] Phillips RP, Ross PG, Tyska M, Sharp PF, Forrester JV. Detection and quantification of hyperfluorescent leakage by computer analysis of fundus fluorescein angiograms. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1991; 229: 329-335
- [104] Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS et al. Imaging of macular diseases with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 1995; 102: 217-229
- [105] Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in Early diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42: 2408-2413
- [106] Rosetti L, Chaudhuri J, Dickerson K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology* 1998; 105: 397-405
- [107] Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Treffers WF, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory diseases. *Br. J. Ophthalmol.* 1996; 80: 332-336
- [108] Roy M, Bartow W, Fauci A, Collier B, Titus J. Retinal leakage in retinal vein occlusion; reduction after hyperbaric oxygen. *Ophthalmologica* 1989; 198: 78-83
- [109] Sanders DR, Kraff MC. Steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents. Effects on postsurgical inflammation and blood-aqueous barrier breakdown. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102: 1453-1456
- [110] Schepens CL, Marcos PA, Jalkh AE, Trempe CL. Role of the vitreous in cystoid macular edema. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28 suppl: 499-504
- [111] Sebag J, Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28 suppl: 493-498
- [112] Shahidi M, Fishman G, Ogura Y, Ambroz K, Zeimer R. Foveal thickening in retinitis pigmentosa patients with cystoid macular edema. *Retina* 1994; 14: 243-247
- [113] Sinclair SH. Macular retinal capillary hemodynamics in diabetic patients. *Ophthalmology* 1991; 98: 1580-1586
- [114] Solomon LD Flubiprofen-CME Study group I Efficacy of topical flubiprofen and indomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. *J. Cataract Refract. Surg.* 1995; 21: 73-78
- [115] Spaide RF, Yannuzzi LA. Cystoid macular edema after cataract surgery. *Semin. Ophthalmol.* 1993; 8: 121-129
- [116] Stefansson E, Novack RL, Hatchell DL. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1990; 31: 284-289
- [117] Stern AL, Taylor DM, Dalburg LA, Cosentino RT. Pseudophakic cystoid maculopathy. A study of 50 cases. *Ophthalmology* 1981; 88: 942-946
- [118] Stone J, Dreher Z. Relationship between astrocytes, ganglion cells and vasculature of the retina. *J. Comp. Neurol.* 1987; 255: 35-49
- [119] Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1996; 122: 258-260
- [120] Tachi N, Hashimoto Y, Ogino N. Vitrectomy for macular edema combined with retinal vein occlusion. *Doc. Ophthalmol.* 1999; 97: 465-469
- [121] The Central Vein Occlusion Study Group Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995; 102: 1425-1433
- [122] The Central Vein Occlusion Study Group Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115: 486-491
- [123] The Diabetes Control and Complications Trial research group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977-986
- [124] Tomohiro I, Keiko S, Takuya K, Yasuhito H. Attached posterior hyaloid membrane and the pathogenesis of honeycomb cystoid macular edema in patients with diabetes. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 127: 478-479
- [125] Tomohiro I, Keiko S, Takuya K, Yasuhito H. Improved visual acuity following pars plana vitrectomy for diabetic cystoid macular edema and detached posterior hyaloid. *Retina* 2000; 20: 220-222
- [126] Tso MO. Pathological study of cystoid macular oedema. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 1980; 100: 408-412
- [127] Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982; 89: 1132-1145
- [128] Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 1475-1479
- [129] Prospective Diabetes Study UK. (UKPDS) group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-718
- [130] UK Prospective Diabetes Study group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853
- [131] Van Effenterre G, Guyot-Argeon C, Guiberteau B, Hany I, Lacotte LJ. Œdèmes maculaires induits par la constriction de la hyaloïde postérieure dans la rétinopathie diabétique. Traitement chirurgical sur une série de 22 cas. *J. Fr. Ophthalmol.* 1993; 16: 602-610
- [132] Vinore SA, McGehee R, Lee A, Gadegbeku C, Campochiaro PA. Ultrastructural localization of blood-retinal barrier breakdown in diabetics and galactosemic rats. *J. Histochem. Cytochem.* 1990; 38: 1341-1352
- [133] Vinore SA, Youssri AI, Luna JD, Chen YS, Bhargava S, Vinore MA et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol. Histopathol.* 1997; 12: 99-109
- [134] Whitcup SM, Csaky KG, Podger MJ, Chew EY, Perry CH, Nussenblatt RB. A randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1996; 103: 1054-1063
- [135] Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682
- [136] Yannuzzi LA. A perspective on the treatment of aphakic cystoid macular edema. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28: 540-553
- [137] Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28: 505-511