

I Revues générales

Œdème maculaire diabétique : prise en charge en 2019

RÉSUMÉ : L'œdème maculaire diabétique (OMD) est l'une des principales causes de déficience visuelle dans les pays développés. Il résulte d'un déséquilibre glycémique chronique plus ou moins associé à des cofacteurs vasculaires (HTA, SAS...). Ainsi, la prise en charge de l'OMD passe par une gestion globale du patient. Le dépistage et le traitement de ces déséquilibres fait partie intégrante du traitement de l'OMD au même titre que les traitements ophtalmologiques.

Les traitements reposent sur les injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF et de dexaméthasone en DIV qui représentent le traitement de 1^{re} ligne, les traitements lasers (*grid* et focal) n'étant que des traitements de 2^e voire de 3^e ligne. Il est indispensable de garder à l'esprit que les IVT doivent respecter la triade des "3 P" : traiter précocement, puissamment et de façon prolongée. Le choix de la molécule doit prendre en considération les éléments contextuels (locaux, généraux et environnementaux) et les protocoles adaptés au mieux selon les standards et vos pratiques.



**F. MATONTI, J. CONRATH,
C. MOREL, B. MORIN, F. DEVIN**
Centre Monticelli-Paradis, MARSEILLE.

L e diabète, et en particulier l'œdème maculaire diabétique (OMD), est l'une des principales causes de déficience visuelle et de handicap visuel dans les pays industrialisés. En effet, l'OMD est la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans [1, 2]. De par une évolution insidieuse, paucisymptomatique au départ retardant sa prise en charge, et du fait du vieillissement de la population qui s'accompagne de l'augmentation du nombre de diabétiques, cette pathologie représente un réel problème de santé publique.

L'OMD, qui touche 3 % de la population diabétique [3], apparaît en moyenne 10 ans après la découverte du diabète [4]. Il est à l'origine d'une perte de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de plus de 2 lignes chez plus de 50 % des patients dans les 2 années qui suivent son diagnostic [5]. Il est caractérisé par l'accumulation de liquide intra et extracellulaire secondaire à une rupture de la barrière hémato-rétinienne, et à une perturbation de l'homéostasie intrarétinienne à l'origine d'une destruction progressive du tissu neurorétinien et, avec lui, du capital visuel du patient.

Cependant, son traitement a bénéficié ces dernières années de l'apparition de nouvelles thérapies qui ont amélioré les résultats fonctionnels et offert un meilleur pronostic pour cette pathologie. Alors que le traitement des facteurs systémiques (contrôle de la tension artérielle, de la glycémie et de l'équilibre lipidique) reste fondamental dans la stratégie thérapeutique de l'OMD, le laser et les injections intravitréennes (IVT) ont toujours un rôle complémentaire essentiel dans sa prise en charge globale.

■ Quand traiter ?

1. L'urgence

En priorité, il est indispensable de gérer l'urgence. Le traitement de l'OMD n'est jamais une urgence, mais il incite à une vigilance accrue dans un contexte précaire d'équilibre glycémique et tensionnel. En effet, il ne faut jamais oublier l'examen de la périphérie à la recherche d'une ischémie sévère à l'origine de complications néovasculaires, dont le pronostic peut parfois être très

sombre. Ainsi, une rétinopathie diabétique (RD) proliférante associée et *a fortiori* une rubéose irienne doivent amener à la réalisation d'une panphotocoagulation rétinienne, d'autant plus urgente que le stade de la RDP est avancé ou qu'une rubéose est présente, sous peine de voir apparaître un glaucome néovasculaire à court terme (**fig. 1**).

2. Éliminer les non-indications au traitement médical

Un œdème maculaire diabétique chronique et/ou ischémique est à l'origine d'une récupération de l'acuité visuelle potentiellement très limitée, du fait d'une déstructuration et d'une nécrose de la neurorétine. En cas d'ischémie maculaire sévère, il est indispensable de prévenir le patient du risque de récupération d'une MAVC limitée, même si l'amélioration en valeur absolue de l'acuité est souvent très importante [6]. Dans ce contexte, il ne faut pas méconnaître l'ischémie périphérique.

À l'inverse, un œdème dégénératif avancé responsable d'une acuité visuelle effondrée devrait faire discuter l'abstention thérapeutique à destinée maculaire, sans négliger l'état de la périphérie pour autant.

Un autre élément à prendre en compte au stade initial est la présence ou non d'une traction vitréomaculaire (TVM). En effet, cette situation doit amener à envisager en priorité une prise en charge chirurgicale. Un traitement préalable par IVT peut être réalisé afin de confirmer le caractère tractionnel pur de l'œdème ou servir de phase d'initiation d'un traitement d'œdème mixte (**fig. 2**).

3. Diagnostiquer et traiter les facteurs de risques systémiques

>>> Le diabète

Le rôle de l'ophtalmologiste n'est pas, bien entendu, de remplacer le diabétologue mais de participer à la

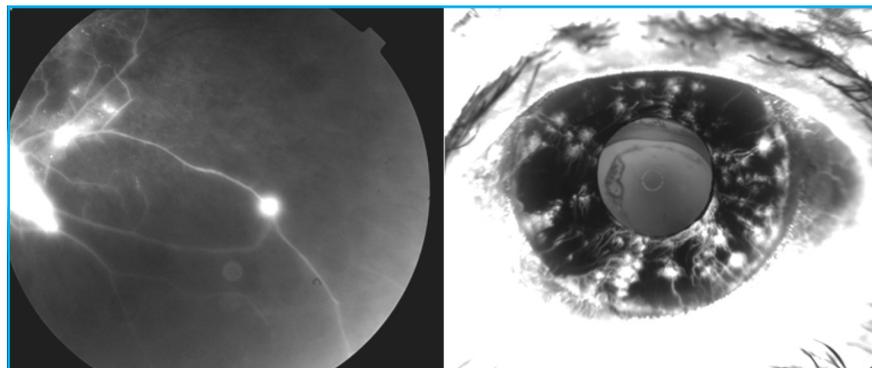


Fig. 1 : Angiographie à la fluorescéine, ischémie rétinienne sévère avec néovascularisation pré-rétinienne et irienne (rubéose) : RDP compliquée de glaucome néovasculaire.

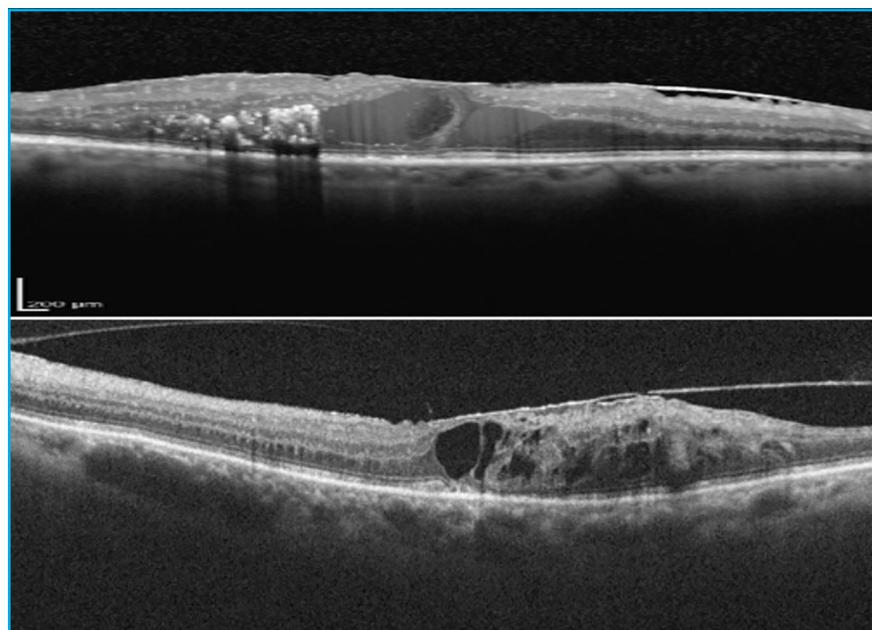


Fig. 2 : B-Scan d'un œdème maculaire diabétique exsudatif avec membrane épimaculaire (en haut) et œdème maculaire diabétique mixte avec syndrome tractionnel associé.

mission d'information et d'éducation des patients. Il est indispensable d'inciter le patient à rentrer dans le cadre d'une gestion plus rigoureuse de sa pathologie diabétique, et d'informer l'endocrinologue sur l'état rétinien du patient ainsi que sur les objectifs thérapeutiques. Pour rappel, un équilibre diabétique doit être obtenu de façon progressive afin d'éviter une équilibration trop brutale à l'origine parfois d'une aggravation rapide de la RD, en particulier lors de la mise en place d'une insulinothérapie ou de l'augmentation des doses d'insuline.

Il est cependant nécessaire de ne pas attendre un équilibre diabétique optimal avant de débiter le traitement sous peine de patienter plusieurs mois, amenant vers une chronicisation de l'œdème défavorable d'un point de vue pronostique. Certaines études rapportent l'absence de réel impact du déséquilibre glycémique sur l'efficacité des IVT [7], cependant d'autres études rapportent qu'un équilibre amélioré est gage d'une plus grande efficacité des thérapeutiques oculaires, outre l'amélioration de la pathologie de fond [8].

I Revues générales

>>> L'hypertension artérielle (HTA)

La rétinopathie hypertensive est fréquemment associée à la RD. Aussi, il est indispensable de dépister et traiter une HTA chez tous les diabétiques de type 2 (DT2) et dans le cadre d'œdème diabétique réfractaire ou insuffisamment répondeur au traitement par IVT. L'HTA peut être suspectée aussi dans le cas d'un important décollement séreux rétinien (DSR) et/ou de nodules cotonneux péripapillaires.

Une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) doit alors être prescrite et une interaction avec le cardiologue ou le médecin traitant doit être initiée. Les objectifs tensionnels à atteindre dans ce contexte, selon la Société européenne de cardiologie, sont de 130/80 mmHg.

>>> Le syndrome d'apnée du sommeil

Il concernerait plus de 50 % des DT2 et reste largement sous-diagnostiqué. Il s'agit non seulement d'un facteur de risque d'apparition mais aussi d'aggravation de l'OMD.

Il est indispensable de savoir le rechercher à l'interrogatoire en recherchant des symptômes nocturnes (ronflements bruyants, apnée constatée par le conjoint, étouffement pendant le sommeil, sommeil agité) ou diurnes (céphalées matinales, fatigue au réveil, manque de concentration ou contexte d'irritabilité/dépression). Le diagnostic est confirmé par l'enregistrement polysomnographique et son traitement passera par des appareillages (VPP, gouttières, masques...). Il s'agit par ailleurs d'un facteur de risque cardiovasculaire majeur (AVC, IDM, démence vasculaire...).

>>> Obésité et alimentation

Une prise en charge par un nutritionniste est préférable dès lors qu'une obésité (IMC > 30) est constatée. Dans ce cadre, il s'agit d'une gestion globale avec l'endocrinologue, ce qui permet aussi de

POINTS FORTS

- L'OMD est une cause fréquente de malvoyance après 10 ans d'évolution du diabète.
- La gestion globale du patient est nécessaire: dépister et équilibrer la glycémie et les comorbidités (HTA, etc.).
- Les IVT représentent le traitement de première intention de l'OMD avec baisse d'acuité visuelle.
- Respecter la triade des "3 P": traiter précocement, puissamment et de façon prolongée.
- Le choix de la molécule doit prendre en considération les éléments contextuels (locaux, généraux et environnementaux) et les protocoles adaptés au mieux selon les standards et vos pratiques.
- Le traitement laser garde une place dans le traitement des composantes focales de l'OMD et n'est qu'un traitement de 2^e ligne.

traiter une éventuelle dyslipidémie associée qui, avec l'obésité, est à l'origine d'OMD plus compliqués à traiter.

>>> Grossesse

Chez toute femme en âge de procréer, il est indispensable de rechercher une grossesse en cours qui pourra être à l'origine d'une aggravation rapide et brutale de la RD mais aussi de l'OMD. Par ailleurs dans ce cadre, les traitements par IVT, et en particulier les anti-VEGF, sont contre-indiqués de façon formelle. De la même manière, toute grossesse doit être préparée de concert avec l'endocrinologue et l'obstétricien afin de les informer du statut rétinien et maculaire de la patiente. On notera qu'en *post-partum*, l'OMD a tendance à être résolutif spontanément s'il avait été déclenché par la grossesse.

■ Traitements de l'OMD

1. Quels traitements ?

Le laser conserve une position centrale dans le traitement de l'OMD focal, mais

il a perdu sa position dominante dans la prise en charge de l'OMD diffus en faveur des IVT auxquelles il peut parfois être associé.

À l'heure actuelle, deux classes thérapeutiques existent dans le traitement de l'OMD. La première est celle des agents anti-VEGF comme le ranibizumab et l'aflibercept. L'autre classe est celle des corticostéroïdes avec la dexaméthasone en dispositif à libération prolongée intravitréen (DDIV) et l'acétonide de fluocinolone en implant vitréen. Tous ces traitements ont actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) et un remboursement dans le cadre de l'OMD.

Le choix de la molécule repose sur l'indication selon l'intitulé d'AMM (ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments) et les éléments contextuels locaux (statut cristallinien, pressionnel, antécédent infectieux, pseudophaquie de chambre antérieure, aphaquie, etc.), systémiques (antécédents vasculaires, HTA déséquilibrée, grossesse, etc.) et environnementaux (patients isolés, domicile éloigné, etc.).

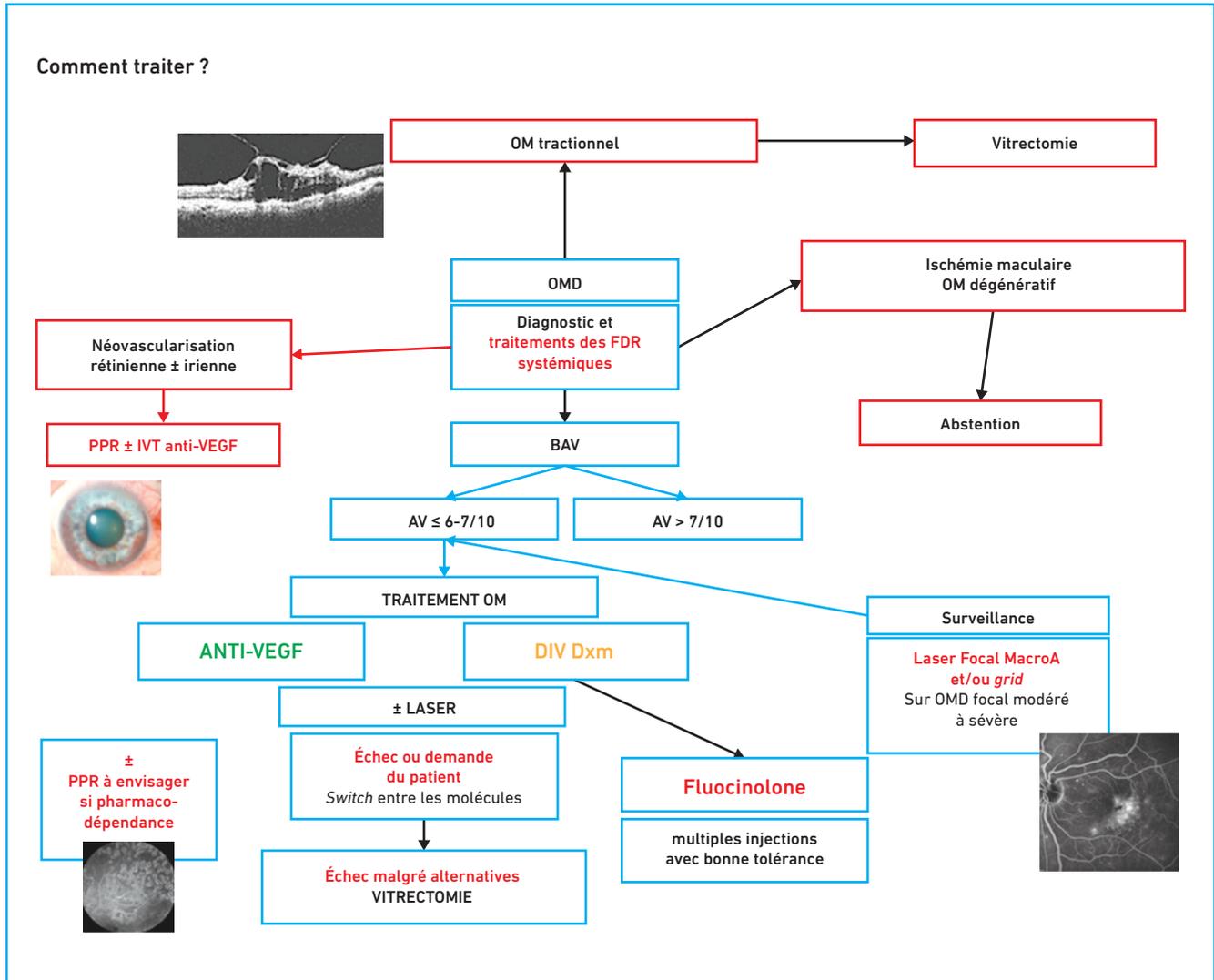


Fig. 3 : Arbre décisionnel du bilan et du traitement de l'OMD.

2. Comment les utiliser? (fig. 3)

Il est indispensable de garder un rationnel clair. Dès lors qu'il existe un OMD diffus ou un OMD focal avec baisse d'acuité visuelle, le traitement de première intention doit reposer sur les IVT. Les anti-VEGF et la dexaméthasone peuvent être utilisés en première intention selon les recommandations de l'HAS et selon leur AMM.

Cependant, il est indispensable de ne pas méconnaître les règles de bonne

pratique qui reposent sur une triade que je décrirais comme celle des "3 P":

- traiter **précocement** : ne pas laisser se chroniciser l'OMD, un délai de 3 mois semble raisonnable;
- traiter **puissamment** (intensif) : injecter avec une phase d'induction pour les anti-VEGF de 5 IVT mensuelles et 1,5 DDIV sur les 6 premiers mois et réinjecter dès la récurrence, que ce soit pour les anti-VEGF ou la DDIV ;
- traiter de façon **persistante** : en maintenant une pression thérapeutique prolongée durant au moins les

2 premières années, ce qui permet de relâcher cette pression dans un deuxième temps à condition d'équilibrer les facteurs systémiques durant cette même période.

Ce n'est qu'après une période de 6-9 mois qu'une molécule utilisée en première intention de façon rigoureuse peut être évaluée correctement. Un sous-traitement est systématiquement à l'origine d'un échec ou au mieux d'une sous-efficacité de la molécule, et doit donc être évité à tout prix.

I Revues générales

En cas d'échec, il est habituel de passer d'une classe thérapeutique à une autre. Cependant, en cas de contre-indication, un changement de molécule au sein de la même classe peut se discuter. À l'inverse, une mauvaise tolérance à une classe thérapeutique doit conduire à un changement de classe. Le traitement par acétonide de fluocinolone ne peut être envisagé qu'après échec, insuffisance d'efficacité ou de durabilité des traitements de 1^{re} et 2^e intention dans le cadre d'un OMD chronique.

En moyenne, après les 2 premières années, les patients nécessitent d'être injectés 4 fois par an pour les anti-VEGF et 2 fois par an pour les DDIV, à condition que le traitement initial ait été mené correctement et que les facteurs de risques systémiques aient été contrôlés. Cependant, ces moyennes ne reflètent pas l'ensemble des cas. En cas d'échec des traitements pharmacologiques de 1^{re}, 2^e et 3^e intention associés ou non au laser, une vitrectomie peut être discutée, mais cette indication n'est pas consensuelle.

Le traitement laser garde une place en première intention sur les OMD focaux avec menace fovéolaire (modérés à sévères) qui nécessitent la réalisation d'un laser en *grid*. Le traitement est appliqué sur toute la zone d'épaississement rétinien, en réalisant un traitement en quinconce dans toute la zone d'œdème (*grid*). Il est appliqué sur toute la surface épaissie en OCT, souvent au centre d'une couronne d'exsudats en épargnant les 1 000 µm centraux. Les impacts doivent être à la limite de la visibilité en utilisant des spots de 50 à 100 µm, 0,03 à 0,05 s et de faible puissance. Le laser en *grid* peut aussi être associé aux IVT en cas d'efficacité insuffisante avec apparition d'une composante focale non visible initialement du fait d'un OMD diffus. Par ailleurs, un laser focal réalisé sur des macroanévrismes peut être utile pour faire régresser un OMD focal réfractaire (fig. 4).

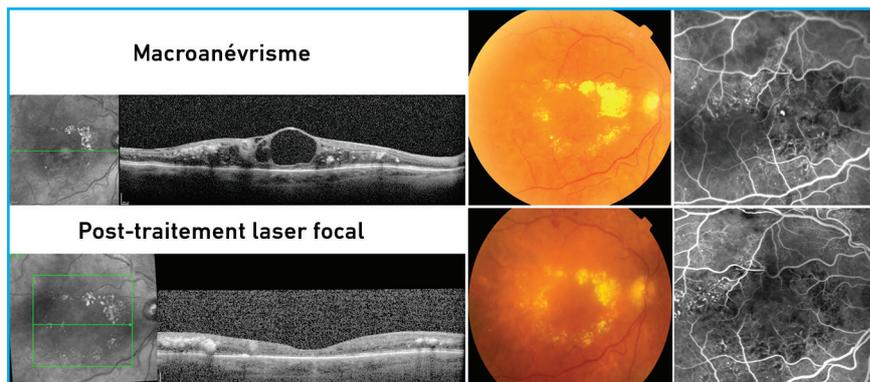


Fig. 4: OMD avec macroanévrisme avant et après traitement laser focal (courtesy Dr B. Dupas).

■ Conclusion

L'OMD a bénéficié ces dernières années des avancées dans le domaine pharmacologique, permettant de conserver le potentiel visuel de nos patients diabétiques. Il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'une pathologie systémique pour laquelle le bilan et le traitement des facteurs systémiques est indispensable.

Les thérapeutiques IVT actuelles permettent une amélioration fonctionnelle (> stabilisation) mais nécessitent une utilisation rationnelle. Il est indispensable de garder à l'esprit la triade des "3 P" : traiter précocement, puissamment et de façon prolongée. Le choix de la molécule doit prendre en considération les éléments contextuels (locaux, généraux et environnementaux) et les protocoles adaptés au mieux selon les standards et vos pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. PORTA M, MAURINO M, SEVERINI S *et al*. Clinical characteristics influence screening intervals for diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 2013;56:2147-2152.
2. FRANK RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*, 2004;350:48-58.
3. PETRELLA RJ, BLOUIN J, DAVIES B *et al*. Prevalence, demographics, and treatment characteristics of visual impairment due to diabetic macular edema

in a representative Canadian cohort. *J Ophthalmol*, 2012;2012:159167.

4. KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE *et al*. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 1984;91:1464-1474.
5. CIULLA TA, AMADOR AG, ZINMAN B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*, 2003;26:2653-2664.
6. REDDY RK, PIERAMICI DJ, GUNE S *et al*. Efficacy of ranibizumab in eyes with diabetic macular edema and macular nonperfusion in RIDE and RISE. *Ophthalmology*, 2018;125:1568-1574.
7. BANSAL AS, KHURANA RN, WIELAND MR *et al*. Influence of glycosylated hemoglobin on the efficacy of ranibizumab for diabetic macular edema: a post hoc analysis of the RIDE/RISE trials. *Ophthalmology*, 2015;122:1573-1579.
8. MATSUDA S, TAM T, SINGH RP *et al*. The impact of metabolic parameters on clinical response to VEGF inhibitors for diabetic macular edema. *J Diabetes Complicat*, 2014;28:166-170.

F. Matonti a déclaré des activités de consultant pour Allergan, Bayer, Novartis et Horus. J. Conrath, F. Devin et C. Morel ont déclaré des activités de consultant pour Allergan, Bayer et Novartis. B. Morin a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.