



Œdèmes maculaires : identifier au cas par cas le(s) mécanisme(s) impliqué(s) pour sélectionner le(s) traitement(s) adapté(s)

Entretien avec le Pr Pascale Massin,
Hôpital Lariboisière, Paris, Centre d'ophtalmologie Breteuil, Paris

Cette année, le rapport de la SFO, consacré aux œdèmes maculaires, a été coordonné par Catherine Creuzot-Garcher et Pascale Massin, qui nous en a dévoilé les grandes lignes, quelques jours avant sa présentation aux congressistes.

Quand ce thème a-t-il été choisi et pourquoi ?

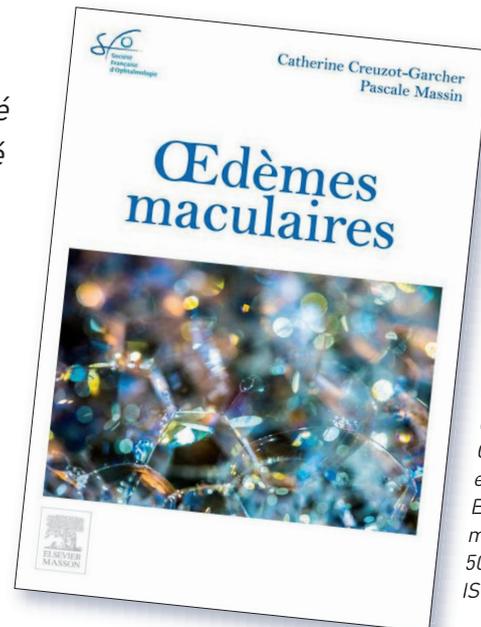
Le sujet nous a été confié, à Catherine Creuzot et moi-même il y a trois ans, comme c'est toujours le cas des rapports de la SFO. Nous l'avons sollicité car l'œdème maculaire (OM) est une pathologie fréquente, intéressante, qui se situe au carrefour de différentes spécialités ophtalmologiques (chirurgie de la cataracte, rétinologie, glaucomatologie...) et générales (médecine interne, pédiatrie...). Chacun d'entre nous a un jour rencontré un OM. Il s'agit d'une pathologie redoutée, mal comprise, dont la pathogénie est compliquée et qui est réputée difficile à traiter. Il était donc important de faire un point global sur le sujet.

Quelles sont les principales qualités de cet ouvrage ?

Nous avons fait en sorte qu'il soit le plus complet possible, sans pouvoir toutefois être exhaustifs, car le champ est très vaste. Nous l'avons voulu didactique, simple, illustré et avons travaillé son aspect attractif et agréable à lire. Riche en iconographie, il est facile de s'y repérer, et les experts qui ont collaboré à son écriture connaissent bien leur sujet. Cette expérience a été très enrichissante et il me tarde de relire le rapport ; je ne doute pas que les lecteurs y trouveront le même intérêt.

Revenons à sa définition : qu'est-ce qu'un OM ?

Cette question fait l'objet de la première partie du rapport. Elle est extrêmement intéressante car la définition



*Œdèmes maculaires
Rapport SFO 2016
Sous la direction
de Catherine
Creuzot-Garcher
et Pascale Massin.
Elsevier-Masson,
mai 2016.
500 pages, 264 €
ISBN : 9782294749490*

de l'OM a beaucoup évolué grâce aux progrès de l'imagerie et de la recherche fondamentale. Chaque technique a apporté son lot d'informations mais aussi d'erreurs. L'histoire de l'œdème maculaire a commencé à la fin du 19^e siècle, dès l'avènement de l'ophtalmoscopie. Les premières descriptions datent de 1850 et font état notamment d'une « congestion ». Elles ont vite été affinées par le développement de la stéréoscopie, qui a facilité et précisé l'examen du fond d'œil ; nos maîtres ont laissé de nombreuses illustrations et des dessins réalisés à partir de leurs observations dans différents contextes.

L'épaississement maculaire a été décrit comme une rétention prenant la forme de kystes. Ces notions ont persisté jusqu'à l'arrivée de l'angiographie dans les années 1960. Celle-ci a confirmé le concept de rétention liquidienne et montré une diffusion dans le tissu rétinien, témoin du passage de fluide à travers la paroi des vaisseaux ou un épithélium pigmentaire anormalement perméable. Ainsi avait-on bien compris que l'épaississement rétinien était dû à une rétention.

Cependant, des questions persistaient car on observait des discordances, comme des épaississements sans



diffusion ou une absence de parallélisme entre les images angiographiques, en 2D, et l'acuité visuelle (AV). La pathogénie ne se résumait donc plus à une rupture de la barrière hémato-rétinienne et il manquait une dimension. En effet, dès 1995, l'OCT, dont les générations successives sont de plus en plus précises, a pu objectiver l'épaississement rétinien, visualiser les kystes et mesurer l'épaisseur maculaire de façon reproductible. Cette « révolution OCT » a permis de préciser la définition de l'œdème maculaire car on pouvait désormais observer non seulement l'épaississement et les kystes, mais aussi des signes jusque-là insoupçonnés, comme le décollement séreux rétinien, qui est fréquent mais encore mal compris, et surtout l'interface vitréo-rétinienne. La découverte de décollements postérieurs du vitré pathologiques a conduit à une nouvelle définition : celle de l'OM tractionnel. L'OCT a fait progresser l'évaluation des OM car l'échelle des images est quasi histologique et on dispose aujourd'hui de signes de pronostic fonctionnel permettant de prédire l'avenir visuel. Grâce à l'OCT, la définition, la perception et l'évaluation des œdèmes maculaires ont progressé et des erreurs ont été redressées. À titre d'exemples : toute diffusion n'est pas un œdème, certains épaississements maculaires ne s'accompagnent pas de diffusion mais de traction et l'épaississement n'est pas constant, d'où l'intérêt de l'angiographie et de l'OCT, donc de l'imagerie multimodale. L'OCT a également révélé l'existence de kystes dégénératifs sans épaississement maculaire (témoignant probablement d'une dégénérescence des cellules de Müller, des photorécepteurs...). Nous savons aujourd'hui classer les OM : les formes vasculaires sont les plus fréquentes, d'autres sont dépourvus ou presque, de rupture de la barrière hémato-rétinienne, il existe des tableaux mixtes, et, enfin, de faux OM, témoignant de phénomènes dégénératifs.

Pourquoi n'existe-t-il pas de parallélisme anatomo-fonctionnel ?

Cette question est essentielle. On pensait autrefois de façon assez simpliste qu'il suffisait de réduire l'épaisseur maculaire pour améliorer l'AV ; or il existe bien une corrélation mais partielle. En fait l'AV ne dépend qu'assez faiblement de l'épaisseur maculaire ; la pathogénie et les images histologiques apportent des explications qui répondent à nos interrogations. On observe en effet des destructions tissulaires secondaires à l'OM : l'amincissement des couches ganglionnaires, les « dril » (*disorganisation of retinal inner layers* ou désorganisation des couches rétinienne internes), l'altération des couches externes de la rétine, la rupture de la ligne ellipsoïde. Ces altérations sont à l'origine de la baisse d'acuité visuelle. Dans les épaississements majeurs, le tissu rétinien a

quasiment disparu : réduire l'épaisseur maculaire n'améliore donc pas la vision.

Compte tenu des progrès de l'OCT, l'angiographie est-elle toujours requise et pourquoi ?

Autrefois, tout reposait sur l'angiographie, puis elle a été un peu oubliée, au profit de l'OCT. Nous savons maintenant que les deux examens apportent des informations et sont indissociables. Pour être le moins invasif possible, l'angiographie initiale reste indispensable mais l'OCT permet de suivre l'évolution de l'OM, comme c'est le cas dans la DMLA. L'angio-OCT pourrait encore modifier la démarche. Le futur de l'imagerie consistera à corrélérer au mieux l'anatomie et la fonction, ce qui devient absolument nécessaire. On analyse de mieux en mieux les tissus et des facteurs de pronostic commencent à apparaître ; reste à identifier les marqueurs ou le seuil au-delà duquel on ne peut plus espérer de récupération visuelle.

Il existe différents types d'OM. Qu'ont-ils en commun et en quoi diffèrent-ils ?

Ils ont une pathogénie commune. Les OM par rétention liquidienne, qui sont les plus fréquents, résultent le plus souvent d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, voire d'une rupture des barrières au niveau de l'épithélium pigmentaire (CRSC – chorioretinopathie séreuse centrale chronique –, maladie de Harada, ERD – épithéliopathie rétinienne diffuse) due à des cytokines. Ces dernières sont des facteurs de croissance, notamment le VEGF, et des cytokines pro-inflammatoires en proportions variables. En parallèle, l'altération des phénomènes de réabsorption, par les cellules de Müller (dont le rôle est essentiel) et par l'épithélium pigmentaire, est sans doute commune à tous les OM. Par exemple, l'altération des cellules de Müller est précoce dans le diabète et plus tardive dans les OM inflammatoires, sachant que l'inflammation est toujours présente, au moins à bas bruit. La proportion respective des différents mécanismes varie d'un œdème à l'autre. Enfin, les OM tractionnels, où la rupture de la barrière n'est pas au premier plan, se caractérisent par un épaississement rétinien et des kystes : c'est le cas des trous maculaires, des membranes épimaculaires et des fovoïschisis du fort myope. L'étirement mécanique rétinien peut induire une souffrance qui se traduit par une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, d'où l'absence de diffusion.

Le traitement dépend-il du mécanisme de l'OM et dans quelle mesure ?

Absolument : l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi et améliore le pronostic fonctionnel. Les traitements, anti-VEGF et corticoïdes, visent principalement à

restaurer la barrière. Dans l'OM diabétique et les occlusions veineuses, les deux peuvent être utiles.

Lorsqu'il s'agit d'un syndrome d'Irvine-Gass ou d'une uvéite, les corticoïdes constituent le traitement de choix. Quant à l'OM tractionnel, il fait davantage appel à la vitrectomie pour corriger la traction. Cependant, il faut bien comprendre que les différents mécanismes peuvent être intriqués et qu'il faut donc combiner les traitements. Ces derniers visent uniquement à réduire l'épaississement rétinien, ce qui est bien, mais insuffisant. C'est pourquoi l'enjeu actuel consiste à développer des outils capables de mieux corrélérer l'anatomie et la fonction. Il s'agit maintenant de définir des stratégies thérapeutiques et de nouveaux traitements qui préservent la rétine et évitent sa dégénérescence, qu'ils agissent en tant que neuro-protecteurs ou en ciblant les cellules de Müller.

Cela supposerait d'agir très en amont ?

En effet, il est établi que plus le traitement est précoce, meilleure est l'AV finale. À épaisseur égale, l'acuité diminue avec le temps, or souvent les patients consultent trop tard, d'où la nécessité de disposer d'un traitement qui ralentirait l'altération des tissus.

Quel est le pronostic des différents OM tant anatomique que fonctionnel ?

Le pronostic dépend de la réponse thérapeutique, donc de la sensibilité de l'OM au traitement qui a été choisi, en fonction du contexte, pour réduire l'épaisseur rétinienne. Même en cas d'amincissement rétinien, on commence à identifier des marqueurs négatifs de récupération visuelle. Si certaines altérations observées en cas d'OM sont fortement associées à une mauvaise récupération, il nous faut encore préciser les facteurs anatomiques de réponse au traitement et déterminer si l'amélioration visuelle après réduction de l'OM est prédictible. Les facteurs de mauvais pronostic fonctionnel sont l'ischémie maculaire, les cicatrices sous-fovéolaires, les placards exsudatifs sous-maculaires de la rétinopathie diabétique, qui détruisent des photorécepteurs, l'amincissement de la couche des fibres ganglionnaires, souvent associé à l'ischémie maculaire. Deux autres marqueurs me paraissent extrêmement intéressants : il s'agit d'une part de l'étendue de la rupture de l'ellipsoïde et de l'atrophie des couches externes de la rétine et, d'autre part, du ratio tissu/fluide. En effet, à épaisseur égale, le tissu rétinien est encore présent dans certains œdèmes alors que dans d'autres, seul persiste un large kyste, sans tissu rétinien.

Faut-il être un spécialiste de la macula pour prendre en charge un OM ?

Cette pathologie est complexe, ses mécanismes sont multiples et ses traitements de plus en plus nombreux. Il est indispensable de bien la connaître et de bien comprendre le(s) mécanisme(s) impliqué(s) pour choisir la bonne stratégie thérapeutique et traiter à bon escient, d'autant que les médicaments coûtent cher.

Pour prendre la bonne décision puis bien conduire le traitement, l'analyse et le phénotypage préalables de l'OM sont essentiels, compte tenu des facteurs systémiques, de l'examen clinique et de toutes les imageries. Il ne faut donc pas hésiter à demander l'avis d'un spécialiste.

Quels sont les grands progrès des dix dernières années ?

Les progrès de l'imagerie ont été majeurs et se poursuivent, nous raisonnons aujourd'hui à l'échelle cellulaire. Il faut aussi compter avec les avancées de la recherche fondamentale et les traitements récents qui sont très efficaces et ont amélioré la récupération visuelle de façon spectaculaire.

Quels sont les prochains progrès pressentis ?

Il s'agit maintenant d'améliorer les stratégies de prévention, de poursuivre le développement de l'imagerie, et surtout de disposer d'outils capables de corrélérer très finement les données anatomiques et fonctionnelles. Au plan thérapeutique, nous attendons plus de molécules capables de couvrir l'ensemble des mécanismes, afin de préserver le tissu rétinien et d'agir sur les causes de la perte visuelle, la cible privilégiée étant la cellule de Müller.

En conclusion ?

Il est essentiel de savoir faire un bilan pré-thérapeutique complet selon l'étiologie et le rôle des facteurs systémiques. Ceux-ci sont importants, notamment chez le diabétique dont l'HTA aggrave l'OM ; c'est l'exemple d'une pathologie générale alors que les autres OM sont des pathologies purement oculaires. Nous devons utiliser tous les moyens qui sont à notre disposition pour bien phénotyper l'œdème maculaire et donc optimiser les choix thérapeutiques.

Propos recueillis par Véronique Barbat