



Œdème maculaire diabétique : une manifestation locale d'une maladie systémique

Pascale Massin

La rétinopathie diabétique, tout comme sa complication, l'œdème maculaire diabétique, n'est qu'une manifestation oculaire d'une pathologie systémique, le diabète. Son évolution étant fortement influencée par les facteurs systémiques, sa prise en charge ne se conçoit que dans un contexte global, multidisciplinaire afin d'obtenir une meilleure réponse au traitement.

Données pathogéniques de l'œdème maculaire diabétique

La pathogénie de l'œdème maculaire diabétique (OMD) est complexe et fait intervenir de multiples mécanismes intriqués. L'hyperglycémie chronique en est le principal facteur d'origine. Elle induit une rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) interne par une altération des systèmes de jonction situés entre les cellules endothéliales rétinienne, sous l'effet du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) et de diverses cytokines inflammatoires, mais aussi une augmentation du transport transcellulaire à travers les cellules endothéliales rétinienne sous l'effet du VEGF. Elle entraîne également une altération des mécanismes de déshydratation de la rétine par les cellules gliales de Müller et par l'épithélium pigmentaire. Mais une fois la barrière hémato-rétinienne interne rompue, tout facteur systémique induisant une augmentation de la pression hydrostatique ou une diminution de la pression oncotique est susceptible d'aggraver l'OMD, conformément à la loi de Starling. C'est pourquoi l'accumulation de l'eau et des solutés dans la rétine peut être conditionnée soit par le changement de la première (c'est-à-dire la pression artérielle), soit de la seconde (c'est-à-dire le contenu protéique). De ce fait, les facteurs systémiques induisant soit une augmentation de la pression hydrostatique – comme l'hypertension artérielle (HTA) ou la surcharge de fluide intravasculaire (insuffisance cardiaque ou rénale) –, soit une diminution de la pression oncotique (hypoalbuminémie) peuvent aggraver l'OMD et doivent être traités activement.

Centre d'ophtalmologie Breteuil, Paris

Données épidémiologiques et études d'intervention

De nombreuses données épidémiologiques montrent le lien entre l'OMD et les facteurs systémiques [1-3]. Ce lien a été confirmé par les études d'intervention. Les 2 principaux facteurs modifiables de l'OMD sont le contrôle glycémique et le contrôle tensionnel.

Hyperglycémie et œdème maculaire diabétique

L'hyperglycémie chronique, associée à la durée du diabète, est le facteur de risque le plus constant retrouvé dans l'ensemble des études épidémiologiques. Klein *et al.* ont calculé qu'une diminution de 1% du taux d'HbA1c sur 4 ans pourrait réduire de 25% l'incidence à 10 ans de l'OMD chez les diabétiques de type 1, et de 22% à 20 ans [4]. La prévalence de l'OMD est multipliée par plus de 4 pour des taux d'HbA1c supérieurs à 9% vs inférieurs ou égaux à 7% [1].

Le rôle central du contrôle glycémique a été confirmé dès les années 1990 par les grandes études d'intervention tels le *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) chez les diabétiques de type 1 et le *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) chez les diabétiques de type 2 [5-7]. Le contrôle strict de la glycémie permet de réduire la progression de la rétinopathie diabétique (RD) de 54% (prévention secondaire) à 75% (prévention primaire) chez les diabétiques de type 1 après un suivi moyen de 6,5 ans, et de 21% chez les diabétiques de type 2 après un suivi médian de 10 ans. L'incidence de l'OM est, de ce fait, réduite. Il existe en effet un lien fort entre la survenue d'un œdème maculaire et la sévérité de la RD.

Hypertension artérielle et œdème maculaire diabétique

L'HTA est 2 fois plus fréquente chez les diabétiques de type 2 que dans la population générale : 40% des diabétiques de type 2 sont hypertendus à l'âge de 45 ans, et 60% après 75 ans [8]. De nombreuses études retrouvent une relation directe entre les valeurs de la tension artérielle et l'incidence de l'OMD [1-3]. La prévalence de l'OMD est multipliée par 2 chez les diabétiques hypertendus [1]. C'est surtout l'UKPDS qui a montré le rôle majeur de l'HTA dans la survenue de l'OMD [9]. Cette étude a montré qu'après un suivi moyen de 9 ans, une différence de 10 mmHg de pression artérielle systolique (PAS) et de 5 mmHg de la pression artérielle diastolique a réduit de 37% l'incidence des complications microvasculaires, de 34% la progression de la RD, et de 47% le risque de perte d'acuité visuelle de plus de 3 lignes ETDRS. Cette différence s'explique par la moindre survenue d'un œdème maculaire.

Enfin, l'expérience clinique suggère une plus grande susceptibilité des diabétiques à l'HTA, des signes de rétinopathie hypertensive surajoutés à la RD apparaissant pour des chiffres d'HTA modérés. Ce phénomène est fréquent chez les diabétiques de type 2. Les signes de rétinopathie hypertensive peuvent être difficiles à reconnaître

car ils sont intriqués avec ceux de la RD. Néanmoins, la présence de nombreuses hémorragies rétinienne en « flammèches » et de nodules cotonneux péripapillaires, associée à un œdème maculaire et à une exsudation, doivent faire évoquer la possibilité d'une rétinopathie hypertensive associée (*figure 1*). Un décollement séreux rétinien est fréquemment associé à l'OMD en OCT. Les artères ont un calibre réduit, il existe des signes d'artériolosclérose. Il est urgent d'équilibrer la pression artérielle avant d'envisager tout traitement de l'œdème maculaire. Le déséquilibre tensionnel, s'il n'est pas évident, doit être recherché par des mesures répétées, voire par un enregistrement ambulatoire sur 24 heures de la pression artérielle. Dans la majorité des cas, la baisse pressionnelle permet une diminution rapide de l'œdème maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle (*figure 1*).

Autres facteurs

La dyslipidémie (notamment une élévation du cholestérol plasmatique) est associée à une augmentation du risque d'OMD d'un facteur 1,5 environ [1]. L'étude FIELD a montré une diminution de 31% du risque de traitement par laser pour un œdème maculaire chez les patients traités par fénofibrate par rapport à un placebo [10].

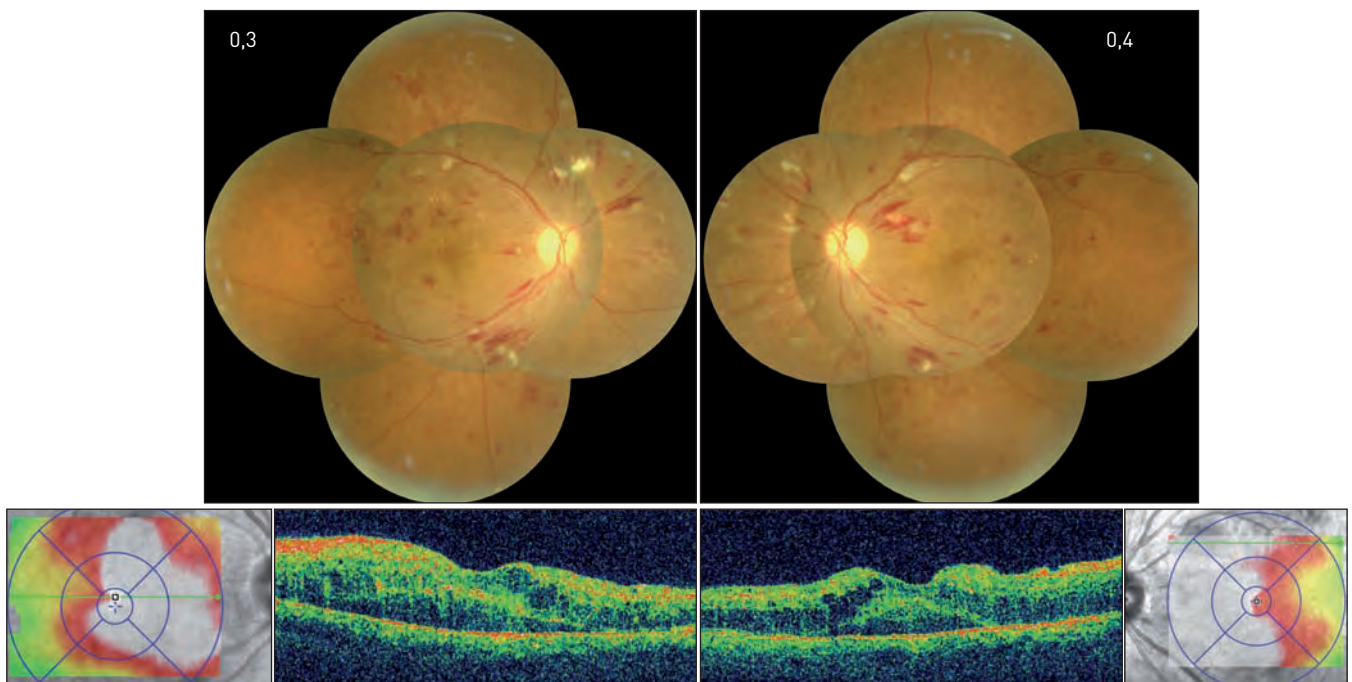


Figure 1. Patient diabétique de type 2 présentant une baisse visuelle bilatérale en relation avec un œdème maculaire bilatéral. Panoramique couleur : présence d'une rétinopathie diabétique non proliférante modérée, majorée de façon évidente par une rétinopathie hypertensive, comme en atteste la présence de nombreux nodules cotonneux, d'hémorragies en flammèches péripapillaires ainsi que des rétrécissements artériolaires. L'aspect en OCT est également évocateur avec la présence d'un décollement séreux rétinien et la prédominance de l'épaississement maculaire dans la région inter-papillomaculaire. Il existe une indication à traiter en urgence l'hypertension artérielle de ce patient avant d'envisager un traitement par injections intravitréennes pour l'OMD.

Dossier

Les apnées du sommeil semblent fréquemment associées à l'OMD. En effet, quelques études ont rapporté que presque 50% des patients présentant un OMD faisaient des apnées du sommeil [1,2]. Elles pourraient aggraver l'OMD par le biais de l'hypertension artérielle nocturne qu'elles génèrent. Enfin, l'instabilité glycémique et les hypoglycémies sévères fréquentes pourraient être des facteurs aggravants de l'OMD [11]. Mais aucune étude d'intervention n'a démontré leur rôle de façon indiscutable. Enfin, toute surcharge volémique systémique est susceptible d'aggraver l'OMD. Ainsi le traitement par hémodialyse chez les insuffisants rénaux pourrait suffire à réduire l'épaisseur rétinienne en OCT (*figure 2*) [1].

Conclusion

De nombreuses données tendent à démontrer le lien entre OMD et facteurs systémiques. Le contrôle strict des facteurs systémiques, et notamment de l'HTA, est le meilleur facteur préventif de l'OMD. Lorsque l'OMD est installé, sa prise en charge doit se concevoir obligatoirement dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire, même si, dans la majorité des cas, l'équilibration indispensable des facteurs systémiques ne doit pas retarder le début du traitement de l'OMD par injections. Elle doit être menée conjointement, permettant sans doute une meilleure réponse aux traitements et la possibilité d'arrêter les injections.

Références bibliographiques

- [1] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R *et al.* Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-64.
- [2] Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(3):298-305.
- [3] Delcourt C, Delyfer MN. Épidémiologie de l'œdème maculaire diabétique, facteurs de risque. In Creuzot C, Massin P. Les œdèmes maculaires. Rapport annuel de la Société française d'ophtalmologie. Œdème maculaire diabétique. Elsevier, Paris, 2016, p. 221-5.
- [4] Klein R, Knudtson MD, Lee KE *et al.* The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2009;116(3):497-503.
- [5] 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(14):977-86.
- [6] The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1995;44(8):968-83.
- [7] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
- [8] Hypertension in Diabetes Study (HDS) I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens.* 1993;11(3): 309-17.
- [9] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317(7160):703-13.
- [10] Keech AC, Mitchell P, Summanen PA *et al.* Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9600):1687-97.
- [11] Feldman-Billard S, Massin P, Meas T *et al.* Hypoglycemia-induced blood pressure elevation in patients with diabetes. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):829-31.

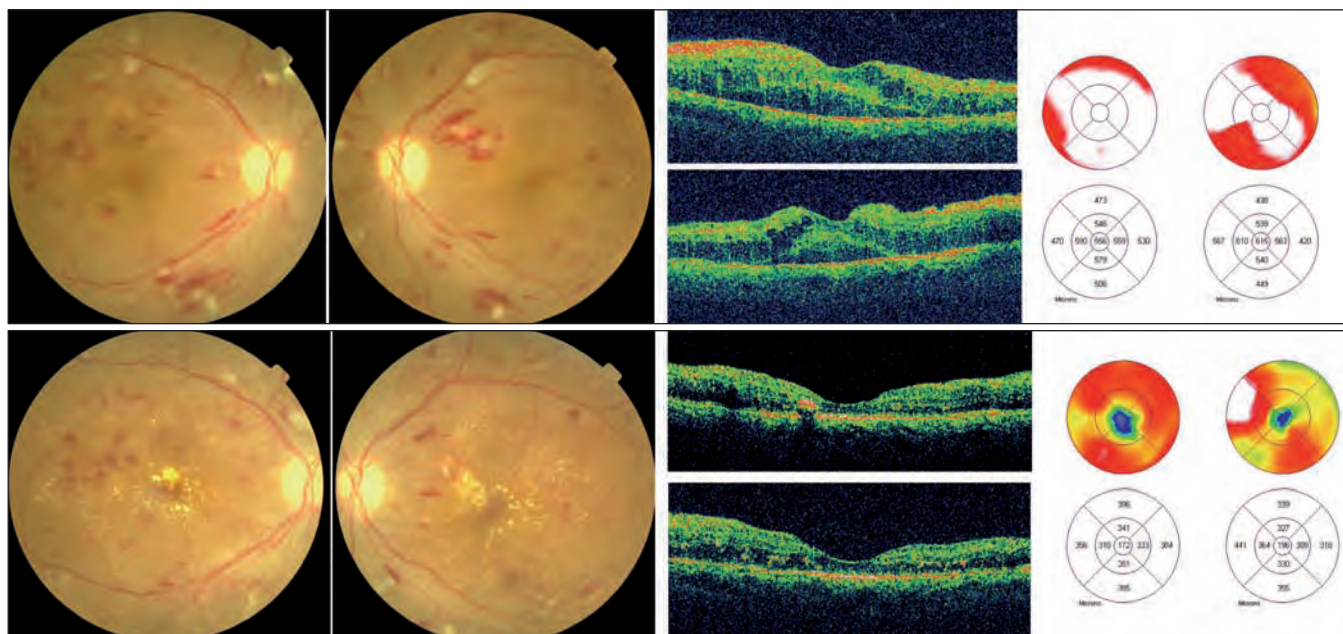


Figure 2. Patient diabétique de type 2 présentant une baisse visuelle bilatérale en relation avec un œdème maculaire bilatéral. Il est en insuffisance rénale terminale. En haut : les photos couleur montrent une rétinopathie diabétique aggravée par une rétinopathie hypertensive. L'OCT objective un œdème maculaire bilatéral associé à un décollement séreux rétinien. En bas : 1 mois après la mise sous dialyse, les signes de rétinopathie hypertensive ont diminué. Des exsudats de résorption sont apparus du fait de la résolution rapide de l'OMD. L'OCT montre une diminution drastique de l'OMD avec un retour à une épaisseur quasi normale.