
MACULOPATHIE OEDÉMATEUSE DIABÉTIQUE ASSOCIÉE AU TRAITEMENT PAR GLITAZONES: À PROPOS D'UN CAS

NYSSSEN V. , HAUTENAUVEN F.* ,
LEKEU HINOSTROZA J.P.* , GUAGNINI A.P.* ,*

RÉSUMÉ

Le but poursuivi est de sensibiliser l'ophtalmologue, mais également l'endocrinologue et le médecin généraliste, au risque potentiel de baisse de l'acuité visuelle liée à un œdème maculaire induit par la rosiglitazone chez les patients diabétiques de type 2 traités par ce médicament. Nous rapportons le cas d'une patiente dont la maculopathie oedémateuse a régressé de façon spectaculaire après interruption du traitement par rosiglitazone.

MOTS-CLÉS

Glitazones, Maculopathie diabétique, œdème maculaire, Rétinopathie diabétique, Thiazolidinediones.

KEYWORDS

Diabetic maculopathy, Diabetic retinopathy, Glitazones, Macular edema, Thiazolidinediones

SUMMARY

A 61-year old woman is referred for bilateral diabetic macular edema. Her visual acuity is 20/70 in the right eye and 20/50 in the left eye. She presents a macular edema on both eyes. Her diabetes and her blood pressure are well controlled. We note that the decrease in visual acuity occurred when the patient began taking rosiglitazone (Avandia) 4 mg per day. Three months after replacing rosiglitazone by glimepiride (Diamicron), the visual acuity of the patient improves to 20/40 in the right eye and 20/30 in the left eye.

.....

* Cliniques Universitaires Saint Luc, UCL, Brussels

Soumis le 10-08-09
Accepté le 13-10-09

INTRODUCTION

Exception faite de la cataracte, l'œdème maculaire est la cause principale de malvoyance chez les patients diabétiques. Ce problème concerne environ 10% de la population diabétique totale. La prévalence de l'œdème maculaire est essentiellement liée à la durée du diabète, mais aussi à la sévérité de la rétinopathie diabétique. L'hyperglycémie chronique (taux d'HbA1C) et l'hypertension artérielle (en particulier chez les diabétiques de type 2), sont deux autres facteurs de risque généraux clairement établis. Le rôle de l'hypercholestérolémie et de la protéinurie est en revanche moins évident. L'œdème maculaire est par ailleurs plus fréquent chez les patients traités par insuline (15%) que chez les patients traités par hypoglycémifiants oraux (4%). (1,2)

Des données récentes de la littérature tendent à mettre en évidence le rôle inducteur de certaines médications hypoglycémiantes orales dans la maculopathie oedémateuse.

Au sein des traitements oraux destinés aux patients diabétiques, on distingue plusieurs grandes familles thérapeutiques: les sulfamidés hypoglycémifiants, les glitazones, les glinides et la metformine.

Concernant les glitazones (encore appelées thiazolidinediones), on retrouve la rosiglitazone (Avandia®) et la pioglitazone (Actos®). (3,4)

Ces molécules agissent en diminuant la résistance à l'insuline en interagissant avec le récepteur nucléaire PPAR- γ , essentiellement exprimé dans le tissu adipeux (5).

Les thiazolidinediones sont surtout utilisées dans le traitement du diabète de type 2 chez les patients obèses en association avec la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant. L'association avec l'insuline est en revanche contre-indiquée car elle augmente l'incidence de la décompensation cardiaque.

Les effets secondaires principaux des glitazones sont l'anémie, les céphalées, les fractures osseuses, la rétention hydro-sodée, la prise de poids, la décompensation cardiaque et l'œdème pulmonaire.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 61 ans est adressée par son ophtalmologue traitant pour avis et prise en charge d'une maculopathie diabétique oedémateuse bilatérale, majorée au cours des trois derniers mois.

L'anamnèse systématique de la patiente révèle que depuis une quinzaine d'années, elle souffre d'un diabète de type 2, non insulino-requérant, compliqué d'une rétinopathie diabétique non proliférante sévère et d'une neuropathie des membres inférieurs ayant entraîné l'amputation de deux orteils. Elle présente une hypertension artérielle stabilisée sous traitement, ainsi qu'une obésité morbide. L'équilibre récent du diabète est satisfaisant, avec une hémoglobine glycosylée contrôlée à 7,1%. Il n'y a pas eu de majoration récente du traitement hypoglycémiant. Son traitement de fond comprend du furosémide, du perindopril tert-butylamine, de la metformine et du repaglinide. La patiente reçoit également de la rosiglitazone à raison de 4 mg par jour depuis trois mois, date à laquelle ont semblé-t-il commencé ses plaintes visuelles.

Lors de sa première consultation dans notre centre, l'acuité visuelle de la patiente est de 20/70 à l'œil droit et de 20/50 à l'œil gauche avec la meilleure correction. On relève la présence de métamorphopsies à la grille d'Amsler. L'examen du segment antérieur est sans particularité pour l'âge. L'examen du fond d'œil montre de très nombreuses suffusions hémorragiques en moyenne périphérie dans les quatre quadrants. Au niveau du pôle postérieur, de très larges et nombreuses circlinées exsudatives sont présentes principalement en supérieur, en temporal et en inférieur de la fovéa à l'œil droit et en péri-fovéolaire à l'œil gauche (fig 1). L'examen par OCT (Optical Coherence Tomography) met en évidence un œdème maculaire de 546 microns d'épaisseur fovéolaire à l'œil droit et de 532 microns à l'œil gauche (fig 2). La fluoangiographie confirme une maculopathie oedémateuse mixte bilatérale, ainsi qu'une rétinopathie non proliférante modérée à sévère.

En raison de l'absence de dégradation de l'équilibre glycémique ou de la tension artérielle concomitante à la baisse de l'acuité visuelle, l'aggravation de la maculopathie oedémateuse semble liée en première hypothèse liée à la prise

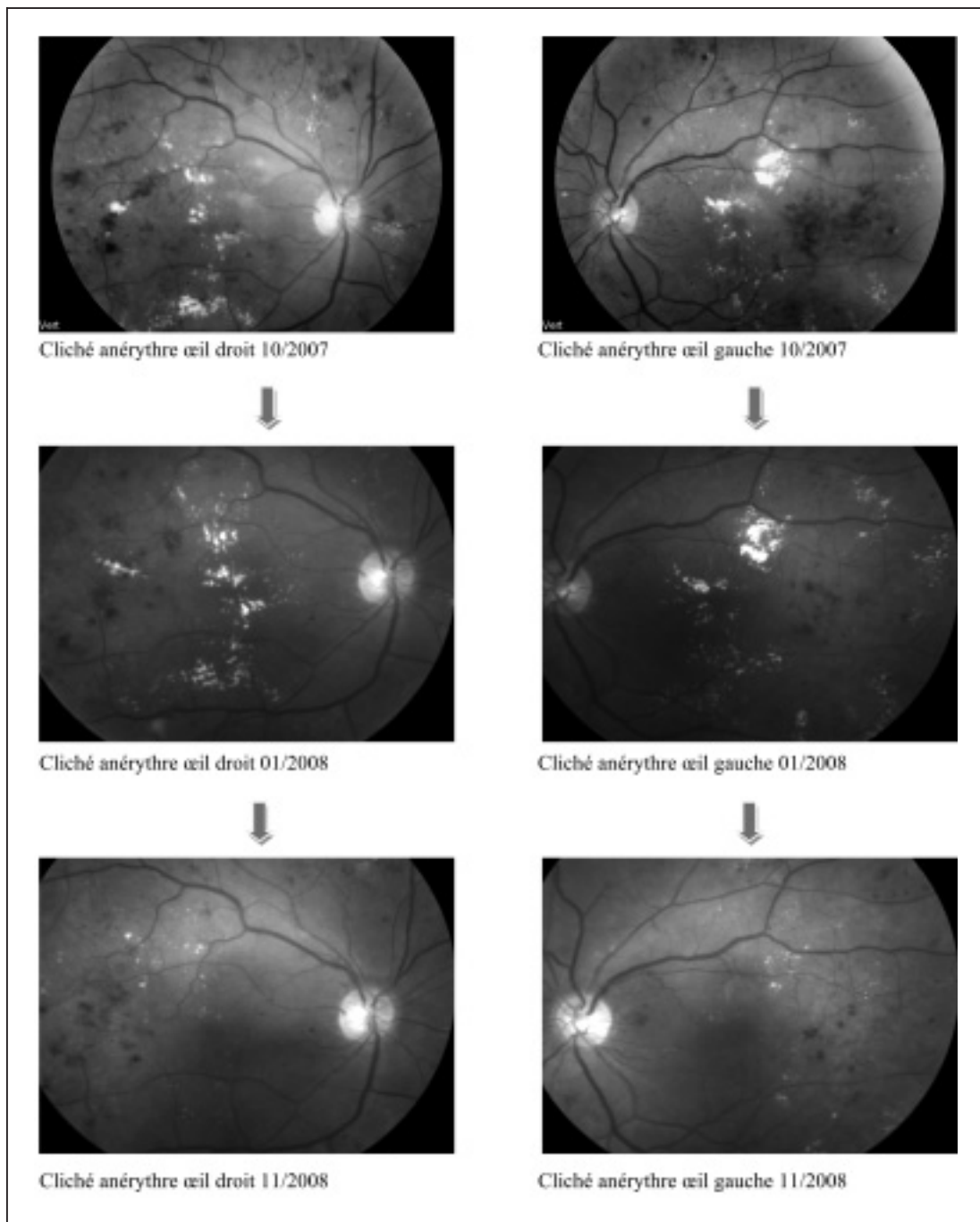


Fig. 1: Images anérythres. Evolution de l'aspect clinique du fond d'œil entre octobre 2007 et novembre 2008, consécutivement à l'interruption de la prise de rosiglitazone.

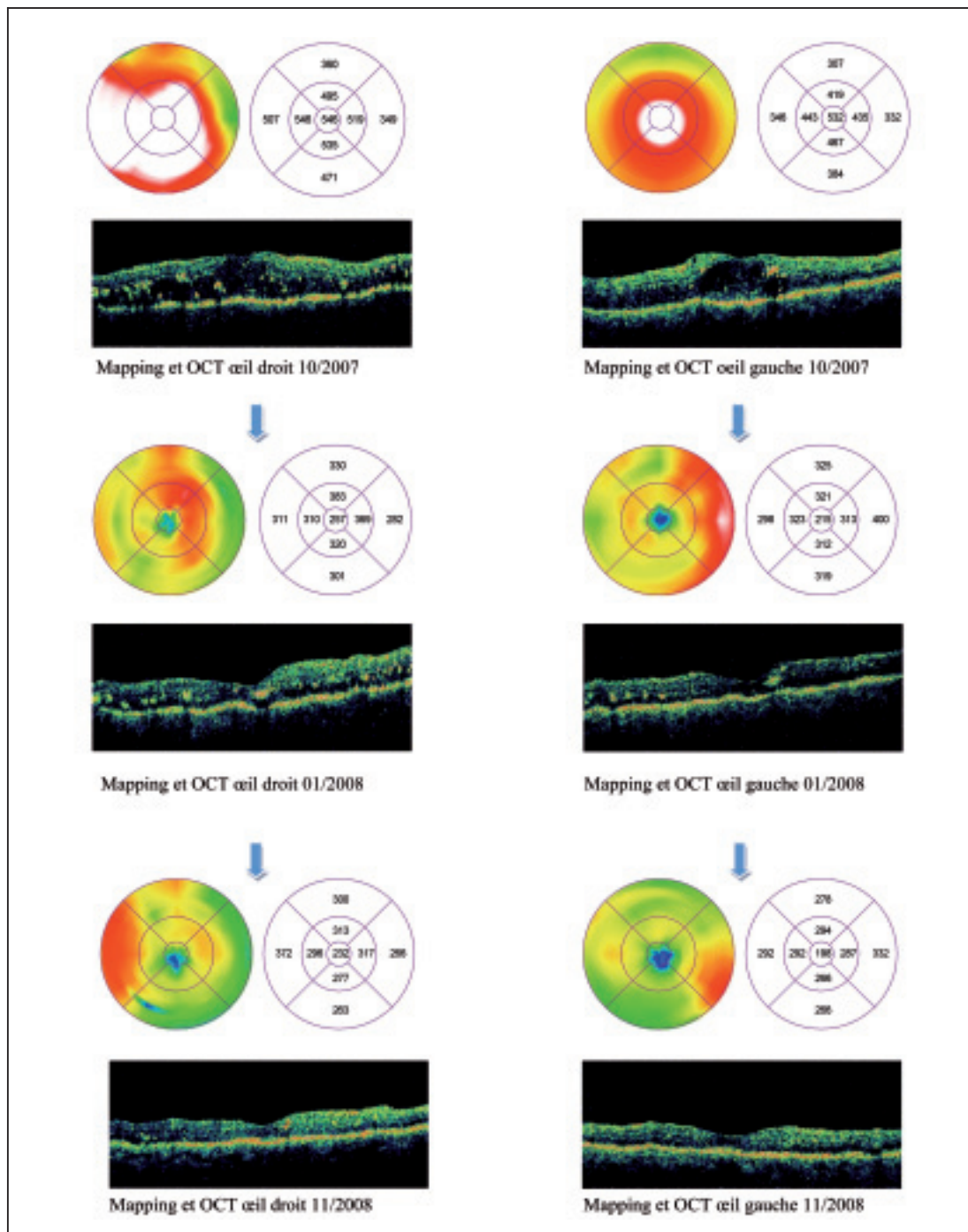


Fig. 2: Optical Coherence Tomography (épaisseur rétinienne en microns au niveau des 6 mm centraux). Evolution de l'épaisseur maculaire entre octobre et novembre 2008, consécutivement à l'interruption de la prise de rosiglitazone.

de rosiglitazone. Aussi, en accord avec le médecin généraliste et l'endocrinologue de la patiente, ce médicament est interrompu et remplacé par un autre hypoglycémiant oral.

Trois mois après avoir remplacé la rosiglitazone par du gliclazide, l'acuité visuelle s'améliore à 20/40 à l'œil droit et à 20/30 à l'œil gauche avec la meilleure correction. Une diminution des métamorphopsies est également observée. Au fond d'œil, de nombreux exsudats durs menacent de précipiter en rétrofovolaire (fig 1). L'examen par OCT montre une nette diminution de l'œdème maculaire à 257 microns d'épaisseur à l'œil droit et 215 microns d'épaisseur à l'œil gauche (fig 2). De plus, a posteriori et depuis l'arrêt de la rosiglitazone, la patiente signale être moins dyspnéique et avoir noté une diminution de l'œdème des membres inférieurs qu'elle présentait jusqu'alors. La fluoangiographie met en évidence une rétinopathie diabétique non proliférante sévère avec une tendance ischémique sur 360°. Décision est donc prise de réaliser une photocoagulation panrétinienne lente aux deux yeux.

Un an après l'arrêt de la rosiglitazone et la réalisation d'un traitement par photocoagulation panrétinienne aux deux yeux, la patiente présente une acuité visuelle de 20/30 à l'œil droit et de 20/25 à l'œil gauche avec la meilleure correction. Au fond d'œil, les exsudats durs ont pratiquement complètement disparu (fig 1). L'OCT confirme l'amélioration décrite précédemment : épaisseur centrale de 232 microns à l'œil droit et 198 microns à l'œil gauche (fig 2).

La fluoangiographie montre une rétinopathie proliférante minime pour laquelle un traitement complémentaire au laser sera programmé par la suite.

DISCUSSION

Il est rapporté dans la littérature que la rétention hydro-sodée peut contribuer à aggraver une maculopathie diabétique oedémateuse et qu'un traitement par photocoagulation au laser sera peu efficace tant que cette surcharge hydro-sodée ne sera pas traitée de façon adéquate (6). Parmi les causes de surcharge hydro-sodée, on retrouve la décompensation cardiaque et l'insuffisance rénale. Il est démontré que les glitazones peuvent également provoquer une surcharge hydro-sodée, qui est dose-dépendante et résistante aux diurétiques, chez 5 à 10% des patients (7).

Le mécanisme probable en est une absorption rénale de sodium accrue, une augmentation du volume plasmatique, une dysfonction du transport intestinal des ions et une production accrue de VEGF, ce qui augmente la perméabilité de l'endothélium vasculaire (5).

Il existe à ce jour et à notre connaissance un nombre limité de séries étudiant des patients traités par glitazones et ayant présenté une maculopathie diabétique oedémateuse (8-10). L'une des plus importantes séries (8) porte sur 30 patients ayant développé un œdème maculaire significatif et un œdème périphérique lors de l'usage d'une glitazone (8). Parmi ces 30 patients, un sous-groupe de 11 patients a été observé au moins trois mois après l'arrêt de la glitazone. L'étude montre que chez 10 de ces 11 patients, une perte de poids et une diminution de l'œdème des membres inférieurs a été observée de façon assez rapide (2 mois en moyenne). En ce qui concerne l'œdème maculaire de ces 11 mêmes patients, les résultats furent les suivants:

- diminution de l'œdème endéans les 3 mois chez 4 des 11 patients
- diminution de l'œdème chez 8 des 11 patients suivis sur une période plus longue d'un à deux ans
- absence de diminution de l'œdème chez 3 patients suivis sur une période de moins de six mois

La principale limite de cette étude est évidemment son caractère rétrospectif. Il faudrait effectivement une étude prospective pour démontrer de manière formelle le lien de causalité et confirmer l'association entre la rétention hydro-sodée due aux glitazones et la majoration de l'œdème maculaire diabétique.

CONCLUSION

L'usage des glitazones étant largement répandu, il nous paraît important de sensibiliser les médecins généralistes et les endocrinologues au risque potentiel de baisse de l'acuité visuelle lié à une surcharge hydro-sodée provoquée par une thiazolidinedione. L'usage d'une glitazone

chez un patient présentant déjà une maculopathie diabétique oedémateuse devra donc être prudent. Lorsqu'ils se trouvent face à un patient avec une maculopathie diabétique oedémateuse, les ophtalmologues quant à deux doivent parmi d'autres facteurs de risque, vérifier l'usage éventuelle d'une thiazolidinedione ou encore la présence d'une surcharge hydro-sodée.

Face à ce tableau, les options thérapeutiques sont la diminution ou l'arrêt du traitement par glitazone, ce qui engendre une résolution rapide de la rétention hydro-sodée et, dans un nombre semble-t-il significatif de cas, la résolution ou, à tout le moins, la diminution de la maculopathie oedémateuse induite.

RÉFÉRENCES

- (1) KLEIN R. – Winsconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-474.
- (2) CATIER A., TADAYONI R., MASSIN P., GAUDRIC A. – Oedème maculaire. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, section Ophtamologie, Elsevier Masson, 2004; 21.245-A-30.
- (3) Avandia Package Insert (see adverse reactions section). http://us.gsk.com/products/assets/us_avandia.pdf.
- (4) Actos Package Insert (see adverse reactions section). http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/03Jan_labels/Actos_PI.pdf.
- (5) STUMVOLL M., HÄRING H.U. – Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms. *Ann Med* 2002; 34:217-224.
- (6) PERKOVICH B.T., MEYERS S.M. – Systemic factors affecting diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1988; 105:211-212.
- (7) KRENTZ et al. – Thiazolidinediones for type 2 diabetes. *BMJ* 2000; 321: 252-253.
- (8) RYAN E.H. JR, HAN D.P., RAMSAY R.C., CANTRILL H.L., BENNETT S.R., DEV S., WILLIAMS D.F. – Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006; 26: 562-570.
- (9) COLLUCIELO M. – Vision loss due to macular edema induced by rosiglitazone treatment of diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(9):1273-1275.
- (10) TATTI P., ARRIGONI F., LONGOBARDI A., CONSTANZA F., DI BLASI P., MERANTE D. – Retrospective analysis of rosiglitazone and macular oedema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 327-332.

.....

Adresse pour la correspondance et les tirés à part:
Dr V. NYSSEN
St Luc University Hospital, UCL,
avenue Hippocrate, 10
B-1200 Brussels
Adesse e-mail: valentinenyssen@yahoo.fr