

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N° 043/22

ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE :
EFFICACITÉ DES INJECTIONS INTRAVITRÉENNES DE BEVACIZUMAB
EXPÉRIENCE DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES
(à propos de 60 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/02/2022

PAR

Mr. OUADDI Ayoub

Né le 29 Novembre 1996 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

**Œdème maculaire diabétique – Rétinopathie diabétique – Injection intravitréenne
Anti-VEGF – Bevacizumab**

JURY

M. IFERKHASS SAID	PRÉSIDENT
Professeur Agrégé d'Ophtalmologie	
M. EL OUAFI AZIZ	RAPPORTEUR
Professeur Agrégé d'Ophtalmologie	
M. BAZINE AZIZ.....	} JUGES
Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale	
M. TOUIHEME NABIL.....	
Professeur Agrégé d'Oto-rhino-laryngologie	

LISTE DES ABREVIATIONS

AAO	: american academy of ophthalmology
AC	: avec correction
ADO	: antidiabétique oral
AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
AGF	: angiographie à la fluorescéine
AINS	: anti inflammatoire non stéroïdien
ALFEDIAM	: Association de langue française pour l'étude du diabète et des Maladies chroniques
AMIR	: anomalies micro vasculaires intra réiniennes
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ATCD	: antécédents
AV	: acuité visuelle
AVC	: accident vasculaire cérébral
BAV	: baisse d'acuité visuelle
BHR	: barrière hémato rétinienne
BHRe	: barrière hémato rétinienne externe
BHRi	: barrière hémato rétinienne interne
CGM	: cellules ganglionnaires de MULLER
CNE	: couche nucléaire externe
CNI	: couche nucléaire interne
CPE	: couche plexiforme externe
CPI	: couche plexiforme interne
DA	: dyschromatopsie acquise
DCCT	: Diabetes Control And Complications Trial
DID	: Diabète insulino dépendant
DMLA	: dégénérescence maculaire liée à l'âge
DNID	: Diabète non insulino dépendant
DPV	: décollement postérieur du vitré
DR	: décollement de rétine
DRIL	: désorganisation des couches rétiennes internes
DSR	: décollement séreux rétinien

EMC	: épaisseur maculaire centrale
EP	: épithélium pigmentaire
EPR	: épithélium pigmentaire rétinien
ETDRS	: Early treatment diabetic retinopathy study
FDR	: facteur de risque
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HIV	: hémorragie intra vitrénne
HTA	: hypertension artérielle
HTO	: hypertonie oculaire
IGF	: Insulin-like growth factors
IVT	: injection intra vitrénne
MAVC	: meilleur acuité visuelle corrigée
MLE	: membrane limitante externe
MLI	: membrane limitante interne
OCT	: tomographie en cohérence optique
OD	: oeil droit
OG	: oeil gauche
OM	: œdème maculaire
OMC	: œdème maculaire cystoïde
OMD	: œdème maculaire diabétique
OMS	: organisation mondiale de la santé
PEC	: prise en charge
PIO	: pression intra-oculaire
PPR	: photocoagulation pan rétinienne
PRN	: pro re nata
RD	: rétinopathie diabétique
RDNP	: rétinopathie diabétique non proliférante
RDP	: rétinopathie diabétique proliférante
RTA	: Retinal Thickness Analyser
SC	: sans correction
SD-OCT	: Spectral Domain Optical Coherence Tomography
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF	: vascular endothelial growth factor
VL	: vision de loin

- VP** : vision de près
- WESDR** : wesconsin epidemiology study of diabetic retinopathy
- ZAC** : zone avasculaire centrale
- ZO** : zonula occludens

LISTE DES FIGURES

- Figure 1.** Illustration montrant le matériel nécessaire à la réalisation des IVT
- Figure 2.** Illustration expliquant la procédure d'injection
- Figure 3.** Schéma montrant le protocole d'injection suivi dans notre service
- Figure 4.** Répartition des patients selon les tranches d'âge
- Figure 5.** Répartition des patients selon le sexe
- Figure 6.** Répartition des malades selon le type de diabète
- Figure 7.** Répartition des patients selon le type de traitement
- Figure 8.** Pourcentage des différents facteurs de risque
- Figure 9.** Pourcentage des différents motifs de consultation
- Figure 10.** Répartition des patients selon l'œil concerné
- Figure 11.** Meilleure acuité visuelle corrigée selon l'échelle ETDRS
- Figure 12.** Graphique montrant le profil du cristallin
- Figure 13.** Répartition des patients selon la présence ou non d'une HTO
- Figure 14.** Graphique représentant les stades de la rétinopathie diabétique
- Figure 15.** Répartition selon l'épaisseur maculaire centrale
- Figure 16.** Répartition selon le type de l'œdème maculaire
- Figure 17.** Répartition des lésions associées à la maculopathie diabétique
- Figure 18.** Répartition selon l'évolution de l'acuité visuelle selon ETDRS
- Figure 19.** La répartition selon la réponse thérapeutique
- Figure 20.** Courbe représentant l'évolution de l'épaisseur maculaire centrale
- Figure 21.** Graphique montrant l'évolution des différents paramètres
- Figure 22.** Représentation schématique du globe oculaire
- Figure 23.** Coupe histologique de la rétine, qui est constituée de dix couches.

Figure 24. Schéma de la rétine montrant ses différents constituants.

Figure 25. Photographie montrant la région maculaire ou pôle postérieur

Figure 26. Photographie du pôle postérieur centrée sur la région maculaire

Figure 27. Coupe histologique de la macula.

Figure 28. Schéma montrant la concentration du pigment xanthophylle au niveau de la macula (flèche noire).

Figure 29. Schéma de la rétine. La lumière traverse plusieurs couches de cellules nerveuses et gliales avant d'atteindre les photorécepteurs (cônes et bâtonnes) et ensuite l'épithélium pigmentaire rétinien.

Figure 30. Schéma d'un bâtonnet et d'un cône.

Figure 31. Illustration de la barrière hémato-rétinienne interne

Figure 32. Physiopathologie de l'œdème maculaire du diabétique.

Figure 33. Voies de passage du flux des capillaires rétiniens vers le tissu rétinien

Figure 34. Complexe neurovasculaire de la rétine.

Figure 35. Mécanismes de déshydratation de la rétine.

Figure 36. Grille d'Amsler objectivant des métamorphopsies et scotome.

Figure 37. Image du FO montrant le bombement de la ligne de profil antérieure.

Figure 38. Image du FO montrant un Œdème maculaire cystoïde.

Figure 39. Image du FO montrant un Œdème maculaire focal associé à un faible épaissement rétinien.

Figure 40. Œdème maculaire focal modéré. (Rapport SFO 2016)

Figure 41. Œdème maculaire cystoïde en « pétales de fleur » (Rapport SFO 2016)

Figure 42. Œdème maculaire diabétique sévère en nids d'abeilles. (Rapport SFO 2016)

Figure 43. Image OCT du service montrant un OMD focal temporal avec une EMC à 390µm et présence de logettes cystoïdes.

Figure 44. Image OCT du service objectivant un OMD avec un DSR central et une EMC à 617 μm .

Figure 45. Image OCT du service montrant un OMD avec DSR et une EMC à 568 μm avec disparition de l'entonnoir fovéolaire et une RDP.

Figure 46. Image OCT du service objectivant un OMD diffus important avec une EMC à 857 μm et une cataracte.

Figure 47. Image OCT du service montrant un OMD avec désorganisation des couches rétinienne et une cataracte gênant l'examen.

Figure 48. Imagerie d'un patient présentant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère traitée par photocoagulation pan rétinienne associée à un œdème maculaire sévère non traité. (Rapport SFO)

Figure 49. Évolution d'un œdème maculaire diabétique sévère après traitement par trois injections intravitréennes d'anti-VEGF en OCTA.

Figure 50. a : carte d'épaisseur rétinienne normale,
b : carte d'épaisseur rétinienne chez un diabétique.

Figure 51. La gestion du patient en cas de chirurgie de cataracte.

Figure 52. Démarche thérapeutique devant un œdème maculaire diabétique.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Incidence de l'œdème maculaire diabétique à 4ans et à 10ans selon le rapport de la WESDR et le type de diabète

Tableau II. L'âge moyen d'apparition de l'OMD selon les séries.

Tableau III. Le sex-ratio selon les séries

Tableau IV. Comparaison des séries selon le type de diabète.

Tableau V. comparaison des séries selon la présence ou non et le type de RD

Tableau VI. Classification de ETDRS de l'œdème maculaire.

Tableau VII. Classification de l'AAO de l'œdème maculaire diabétique (2007).

Tableau VIII. Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM.

Tableau IX. Classification moderne de l'œdème maculaire diabétique.

Tableau X. Comparaison des résultats visuels après IVT de Bevacizumab

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
PATIENTS ET MÉTHODES	15
I. Patients	15
II. Méthodes	16
– Le profil épidémiologique	16
– Les données cliniques.....	16
– Les données paracliniques	16
– Le schéma thérapeutique	17
– Les injections de Bevacizumab.....	17
– Modalités du suivi.....	22
– Recueil et analyse des données	22
RÉSULTATS	23
I. Les données épidémiologiques	24
– L'âge	24
– Le sexe	25
– Le diabète : type, ancienneté, traitement.....	26
– Antécédents et Facteurs de risques (HTA, HbA1C, protéinurie, Dyslipidémie...).....	27
– Motif de consultation	29
– Délai de consultation	29
II. Les données cliniques	30
– L'œil concerné	30
– L'acuité visuelle initiale	31
– L'examen du segment antérieur	32
– L'examen du segment postérieur	34
III. Les données paracliniques	35
– La tomographie en cohérence optique maculaire	35

IV. Le profil thérapeutique	37
– L'équilibre des facteurs systémiques.....	37
– Les IVT de Bevacizumab	38
V. L'évolution et pronostic	38
– Acuité visuelle finale	38
– Les données de l'OCT	40
– Les effets secondaires	41
DISCUSSION	42
I. Rappels fondamentaux	43
1– Anatomie de la rétine	43
1.1. Anatomie macroscopique	43
1.2. Anatomie microscopique	45
a) L'épithélium pigmentaire de la rétine	47
b) Les photorécepteurs.....	48
c) Les cellules ganglionnaires et la couche des fibres optiques.....	48
d) Les cellules gliales de la rétine	49
2– Anatomie de la région maculaire.....	50
2.1. La fovéa	51
2.2. La fovéola	51
3– Vascularisation de la rétine	53
4– Physiologie de la région maculaire	54
4.1. Rôle de la macula	54
a) Physiologie de la vision	54
b) L'acuité visuelle	57
c) Vision des couleurs	58
4.2. Barrière hémato-rétinienne	59

a) Barrière hémato-rétinienne interne	59
b) Barrière hémato-rétinienne externe	61
5- Physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique	64
5.1. Dysfonctionnement de BHR interne	66
a) Augmentation du flux paracellulaire	66
b) Augmentation du flux transcellulaire sous l'effet du VEGF 67	
c) Altération du complexe neuro-vasculaire	68
5.2. Altération des mécanismes de réabsorption	69
5.3. Aggravation par les facteurs systémiques	70
II. Discussion des résultats	72
1- L'analyse épidémiologique	72
1.1. Incidence et prévalence.....	72
1.2. L'âge	73
1.3. Le sexe	74
1.4. Les antécédents :.....	75
1.4.1. Le type de diabète	75
1.4.2. L'ancienneté du diabète	76
1.4.3. Les facteurs de risque associés :.....	76
a) HTA	77
b) Le déséquilibre glycémique	78
c) La dyslipidémie	78
d) La protéinurie	79
e) Les autres FDR associés	79
2- L'analyse clinique	80
2.1. La fonction visuelle.....	80
a) Métamorphopsies :	80
b) Scotome central :	81

2.2. L'examen du segment antérieur	82
2.3. Examen clinique au biomicroscope du fond d'œil	83
3- L'étude paraclinique	86
3.1. Angiographie à la fluorescéine AGF	86
3.2. Tomographie en cohérence optique (OCT)	89
3.3. L'angio- OCT	96
3.4. Analyseur d'épaisseur rétinienne (Retinal Thickness Analyser : RTA)	99
3.5. Vision des couleurs	100
4- Classification de l'OMD	100
5- Formes particulières de l'OMD	106
6- La prise en charge thérapeutique	112
6.1. But	112
6.2. Moyens thérapeutiques	112
6.2.1. L'équilibre des facteurs systémiques :	112
6.2.2. Les anti-VEGF	117
6.2.3. Les corticostéroïdes	125
6.2.4. La photocoagulation au laser	130
6.2.5. Le traitement chirurgical	132
6.2.6. Les autres traitements	133
6.3. Recommandations du traitement	134
CONCLUSION	142
RESUME	144
ANNEXES	150
BIBLIOGRAPHIE	153

INTRODUCTION

Le diabète est reconnu comme une priorité de santé publique, et sa prévalence atteint des proportions pandémiques. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 360 millions de personnes en seront atteintes en 2030. Au Maroc, la prévalence du diabète dépasse 6 % au fur et à mesure que l'âge avance. La rétinopathie diabétique (RD), complication micro vasculaire du diabète, reste la première cause de cécité et de malvoyance chez les sujets de moins de 60 ans dans l'ensemble des pays industrialisés.

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la principale cause de malvoyance chez les patients diabétiques et représente actuellement l'une des principales causes de malvoyance dans le monde avec la cataracte, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, et le glaucome.

L'incidence de l'OMD augmente suivant l'incidence du diabète. Plusieurs alternatives thérapeutiques ont été développées pour traiter la baisse de l'acuité visuelle (BAV) secondaire à l'OMD. Historiquement, le traitement par photocoagulation rétinienne était considéré pendant plusieurs décennies comme le traitement de choix de l'œdème maculaire diabétique. Par la suite, les injections intravitréennes (IVT) de corticostéroïdes tels l'acétonide de triamcinolone puis la dexaméthasone ont été utilisées avec une certaine efficacité mais leurs effets secondaires en limitent l'utilisation.

L'arsenal thérapeutique pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique s'est ensuite élargi avec l'utilisation des injections intravitréennes d'anti-VEGF (Vascular endothelial growth factor).

Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité des injections intravitréennes de Bevacizumab (Avastin) sur l'évolution de l'œdème maculaire diabétique en pratique clinique.

L'administration des anti-VEGF en intra vitréen a prouvé son efficacité à court terme sur l'amélioration de la fonction visuelle.

Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée au sein du service d'Ophtalmologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès concernant 60 patients présentant un œdème maculaire diabétique, ayant bénéficié d'injections intravitréennes de Bevacizumab (AVASTIN) sur une période étalée entre septembre 2017 et septembre 2018.

Le but de notre étude est de rapporter notre expérience concernant les injections intra vitréennes de Bevacizumab (Avastin®) sur l'évolution de l'œdème maculaire diabétique, essentiellement le résultat fonctionnel et anatomique par la mesure de AV et de l'épaisseur maculaire à la tomographie par cohérence optique (OCT).

Nous avons recensé dans notre étude 60 patients avec 100 yeux dont l'âge moyen est de 60 ans avec une légère prédominance masculine. L'ancienneté du diabète varie de 4 mois à 27 ans avec une moyenne de 13.5 ans.

Tous les patients ont bénéficié d'une anamnèse minutieuse, d'un examen ophtalmologique complet et bilatéral avec mesure de l'acuité visuelle, analyse du segment antérieur, mesure du tonus oculaire, un examen du fond d'œil, une angiographie rétinienne, une OCT maculaire et un bilan général comportant : Un examen cardio-vasculaire, l'hémoglobine glyquée, un bilan lipidique complet et un ionogramme sanguin.

Les critères d'inclusion étaient :

- Un diabète de type I ou de type II.
- Les patients ayant un œdème maculaire diabétique traité par l'anti-VEGF dont la molécule est le bevacizumab (AVASTIN).

Les critères d'exclusion étaient :

- Accident vasculaire cérébral ou infarctus datant de moins de 3 mois, contre-indiquant l'utilisation des anti-VEGF,
- La maculopathie diabétique ischémique,
- L'OM focal sans retentissement fonctionnel,
- Le glaucome néo-vasculaire,
- D'autres pathologies oculaires pouvant gêner l'examen du fond d'œil, de l'angiographie et l'OCT.

Méthodes

60 patients ont été inclus dans notre étude.

Le recueil des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques a été réalisé pour chaque patient à partir des dossiers médicaux dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Les informations sont recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation établie au préalable.

1- Le profil épidémiologique :

L'âge du patient, le sexe, la profession, le niveau socio-économique, le type, l'ancienneté et le traitement du diabète, le type de la rétinopathie diabétique, le laser et les facteurs systémiques (HTA, dyslipidémie, cardiopathie ischémique, AVC ischémique...).

2- Les données cliniques :

L'exploration comportait l'estimation de l'AV (meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) selon l'échelle de l'ETDRS), un examen par lampe à fente, et l'étude de FO après dilatation pupillaire.

3- Les données paracliniques :

OCT spectral domaine (Cirrus HD 5000), et un bilan pré-thérapeutique.

4- Le schéma thérapeutique :

L'œil injecté, la posologie de l'anti-VEGF injectée et le nombre d'injection.

Et enfin le suivi des patients : complications post-IVT, l'évolution de l'AV, de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) et des facteurs systémiques.

5- Les injections de Bevacizumab :

5.1- Matériel utilisé :

Après l'examen oculaire et général initial, et afin d'injecter le Bévacizumab on utilise :

- Un champ opératoire.
- Cotons-tiges stériles.
- Gants stériles.
- De la Bétadine (povidone iodée).
- Collyre anesthésique local (oxybuprocaine 0.4 %).
- Une seringue (de 1 cc et une aiguille 30 G) contenant 1,25mg de Bevacizumab.
- Un blépharostat.
- Une pince de paufique.



Figure 1. Illustration montrant le matériel nécessaire à la réalisation des IVT

5.2- Méthode d'injection :

Le protocole d'injection suivi dans notre étude est une série de 3 injections intravitréennes de 1,25mg/0.05ml à 1 mois d'intervalle après équilibre du diabète et de la tension artérielle. Pour assurer une asepsie optimale, l'IVT se pratique soit au bloc opératoire, soit dans une salle dédiée.

a) Préparation de l'opérateur et du patient

- Dans la salle d'IVT, le patient revêt une surblouse à usage unique non stérile et une charlotte.
- L'opérateur est aidé par un(e) assistant(e) qui porte une blouse propre, une charlotte, un masque chirurgical. L'assistant(e) effectue une friction hydro alcoolique des mains avant de préparer la table et de servir les produits à utiliser au cours de l'IVT.

- L'opérateur revêt une blouse propre, une charlotte et un masque chirurgical. Il procède à une désinfection chirurgicale de ses mains, puis met des gants chirurgicaux stériles.

b) Réalisation de l'IVT

Au plus près de l'acte, préparation de la table opératoire de façon aseptique : mise en place d'un champ de table stérile, d'un marqueur de la pars plana, d'un blépharostat, de coton-tige, de compresses et de cupules stériles.

Les injections intravitréennes étaient réalisées en ambulatoire selon un protocole établi dans le service. Après la Mise en place d'un champ stérile isolant l'œil du patient, une anesthésie locale par gouttes d'oxybuprocaine 0,4 % est réalisée quelques minutes avant le geste. L'opérateur prépare le matériel d'injection dans des conditions stériles (gants, champ de table, petit champ péri-oculaire). Il procède à une désinfection à la bétadine dermique (10%) pendant 3 minutes puis deux désinfections des culs-de-sacs conjonctivaux à la bétadine ophtalmologique (5%). Il met en place par la suite un blépharostat pour écarter les paupières. L'injection intravitréenne de 0,05 ml de bevacizumab est habituellement réalisée en supérieur à 3,5 mm du limbe si le patient est pseudophaque ou à 4 mm du limbe si le patient est phaque.

Enfin, un rinçage abondant au sérum physiologique est effectué pour prévenir les kératites induites par la bétadine. Immédiatement après l'injection, un traitement par antibiotique et corticoïde topique était appliqué. La durée du geste n'excède pas 5 minutes.

Réalisation de la traçabilité des dispositifs médicaux stérilisables ou à usage unique.

c) Surveillance post-IVT

- S'assurer de la conservation d'une perception de la lumière dans l'œil injecté.
- Effectuer une surveillance clinique du patient, compte tenu du risque de rares réactions anaphylactiques dans les minutes qui suivent l'IVT.
- Appliquer un pansement oculaire n'est pas nécessaire.
- Prescrire une antibiothérapie topique post-IVT.
- Expliquer au patient que lors de chaque manipulation de ses paupières pour instiller un collyre, il est recommandé de réaliser au préalable une désinfection des mains par lavage, ou par friction avec un produit hydroalcoolique.
- Revoir systématiquement le patient le lendemain en consultation pour surveiller l'acuité visuelle, prise du tonus oculaire et recherche des signes infectieux et inflammatoires.

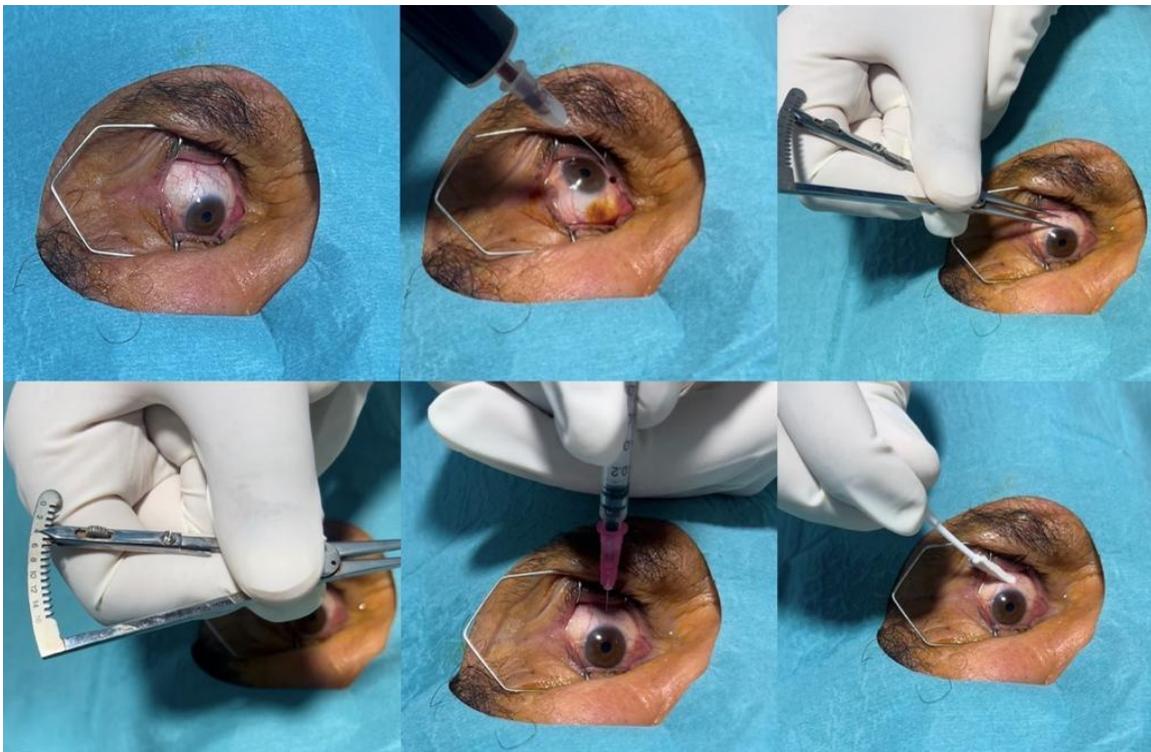


Figure 2. Illustration expliquant la procédure d'injection

-Après la série des 3 premières IVT :

- L'acuité visuelle s'améliore. Les injections mensuelles sont poursuivies jusqu'à obtenir 3 points de stabilité d'acuité visuelle.
- Après l'arrêt des injections, le suivi est mensuel. Lorsque l'acuité visuelle baisse, le traitement est repris.
- Après 3 injections initiales, et si l'acuité visuelle ne s'améliore pas, alors la décision de révision thérapeutique est discutée.

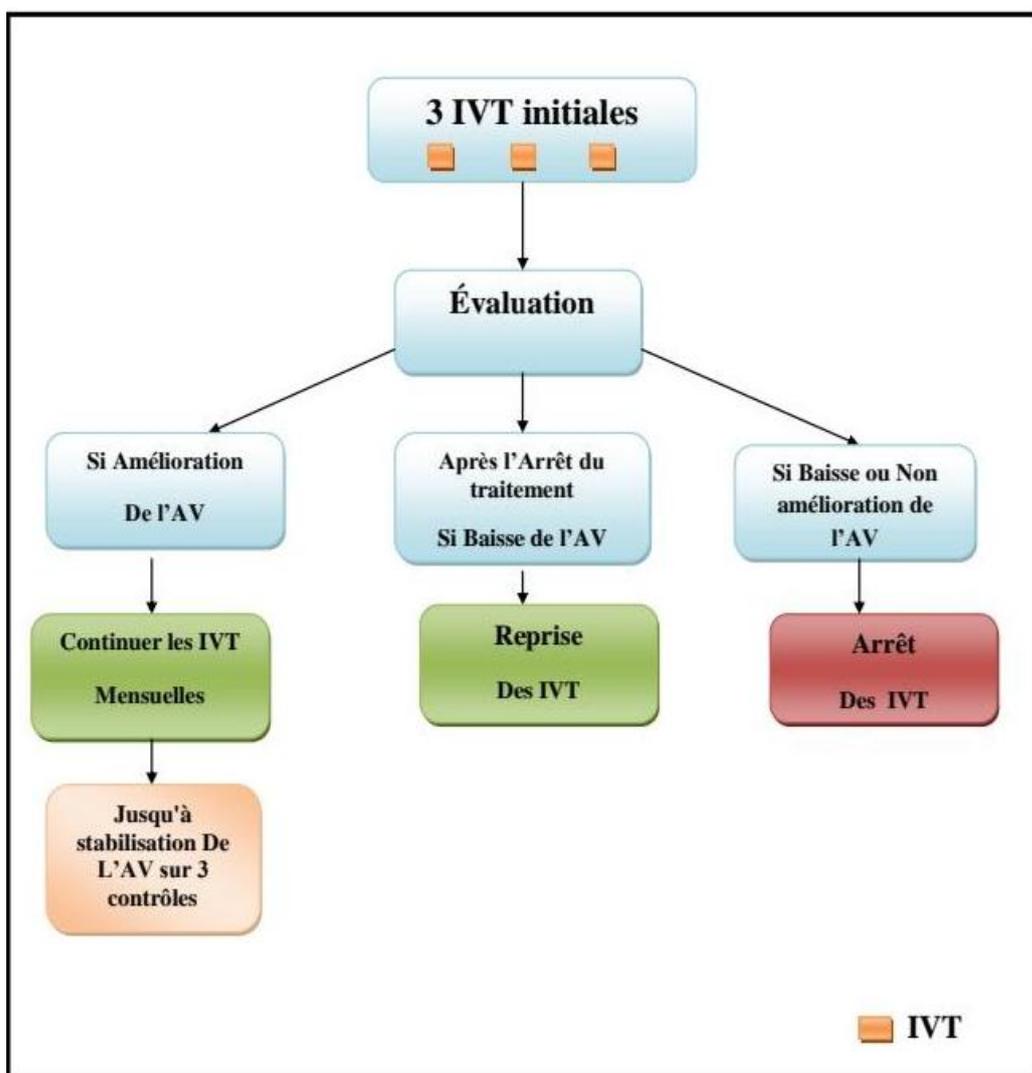


Figure 3. Schéma montrant le protocole d'injection suivi dans notre service

6- Modalités du suivi :

L'évolution de l'acuité visuelle et la tension oculaire est surveillée le lendemain puis à 1 mois. Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

On dit que le patient est :

- Bon répondeur si le gain est ≥ 10 Lettres.
- Mauvais répondeur si variation entre 1-5 Lettres
- Non répondeur si la perte est ≤ 0 Lettres

L'évolution de l'épaisseur maculaire centrale est évaluée par l'OCT maculaire qui est réalisée au tout début et à un mois après la dernière injection.

7- Recueil et analyse des données

La saisie du texte et des tableaux a été effectuée à l'aide du logiciel Word 2019 format modifiable et les graphiques avec le logiciel Excel 2019. On a fait appel à une méthode descriptive utilisant des variables simples telles que des pourcentages et des moyennes.

RESULTATS

I- Les données épidémiologiques :

1- L'âge :

Dans notre série, l'âge moyen des patients était de 60 ans, allant de 46 ans à 70 ans.

La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 50-60 ans, soit 75% des patients.

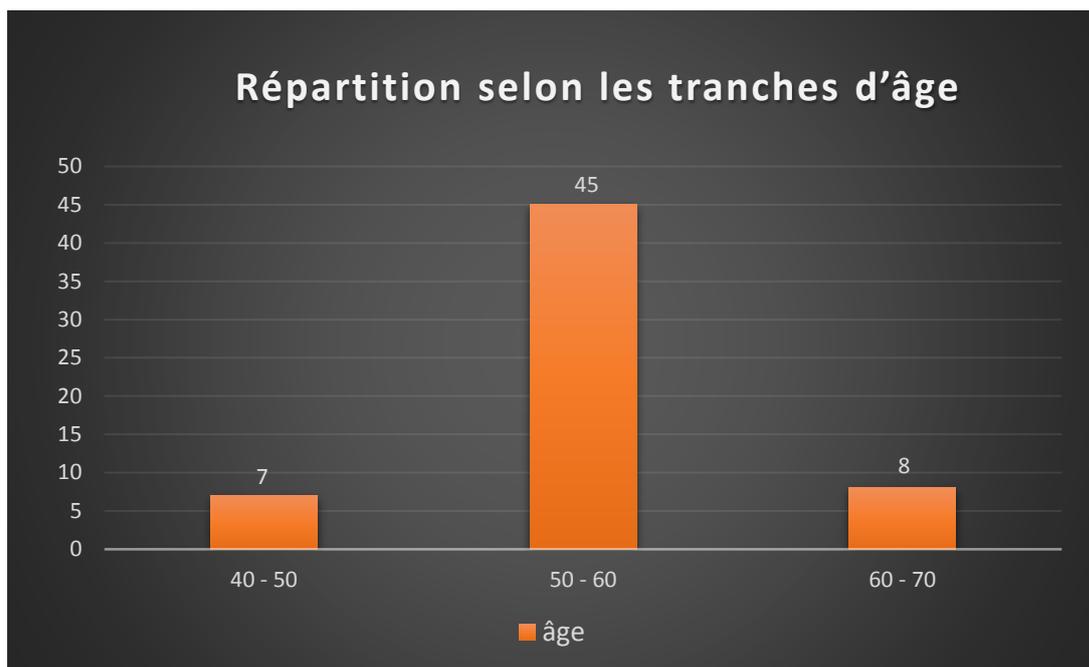


Figure 4. Répartition des patients selon les tranches d'âge

2- Le sexe :

Notre étude regroupait 60 patients, dont 29 femmes et 31 hommes donc une légère prédominance masculine avec une sexe-ratio = 1.06

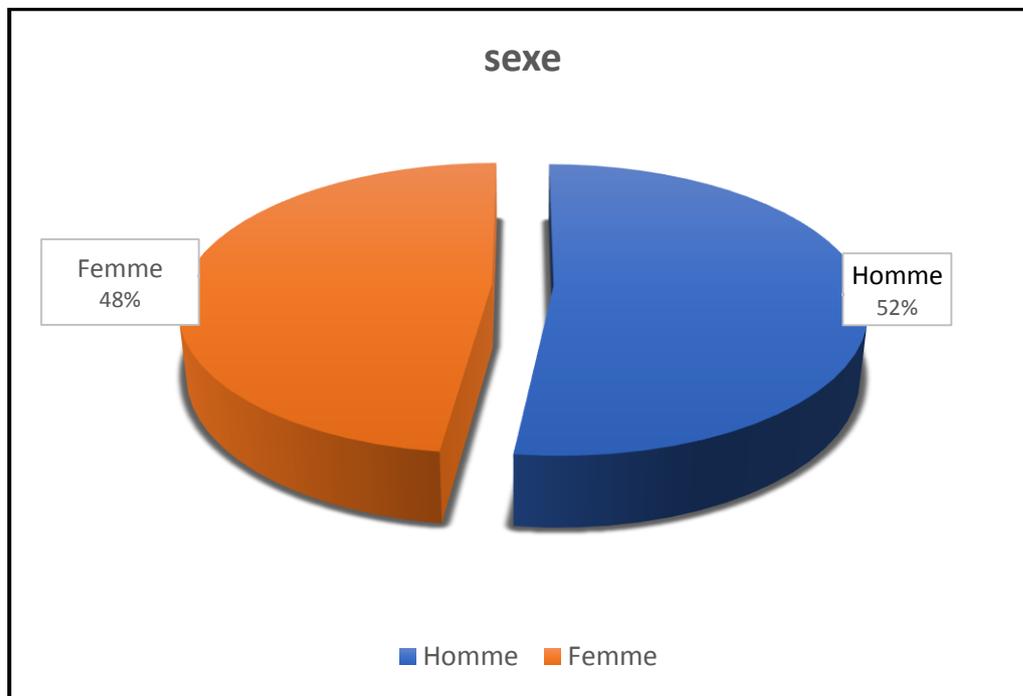


Figure 5. Répartition des patients selon le sexe

3- Le diabète :

3.1. Type de diabète :

La répartition selon le type du diabète dans notre série montre une prédominance du type 2 avec 55 cas (91%) par rapport au type 1 avec 05 cas (9 %).

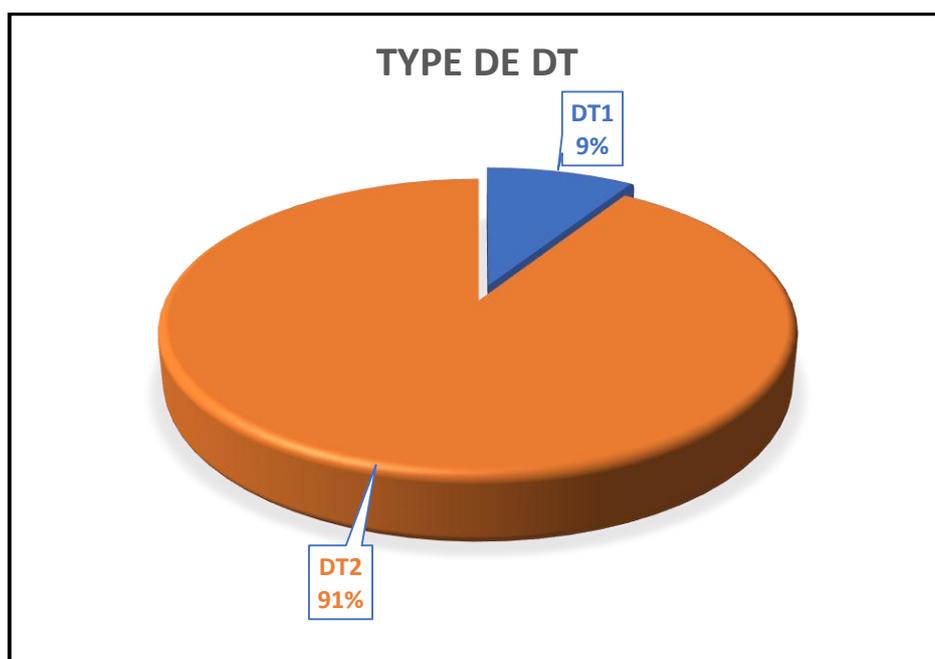


Figure 6. Répartition des malades selon le type de diabète

3.2. Ancienneté du diabète :

L'évolution du diabète est en moyenne 13.5 ans avec des extrêmes de 4 mois à 25 ans.

3.3. Traitement du diabète :

Dans notre série, 9 patients étaient sous régime seul, 17 patients étaient sous ADO, 7 étaient sous insuline et 26 patients étaient sous insuline + ADO.

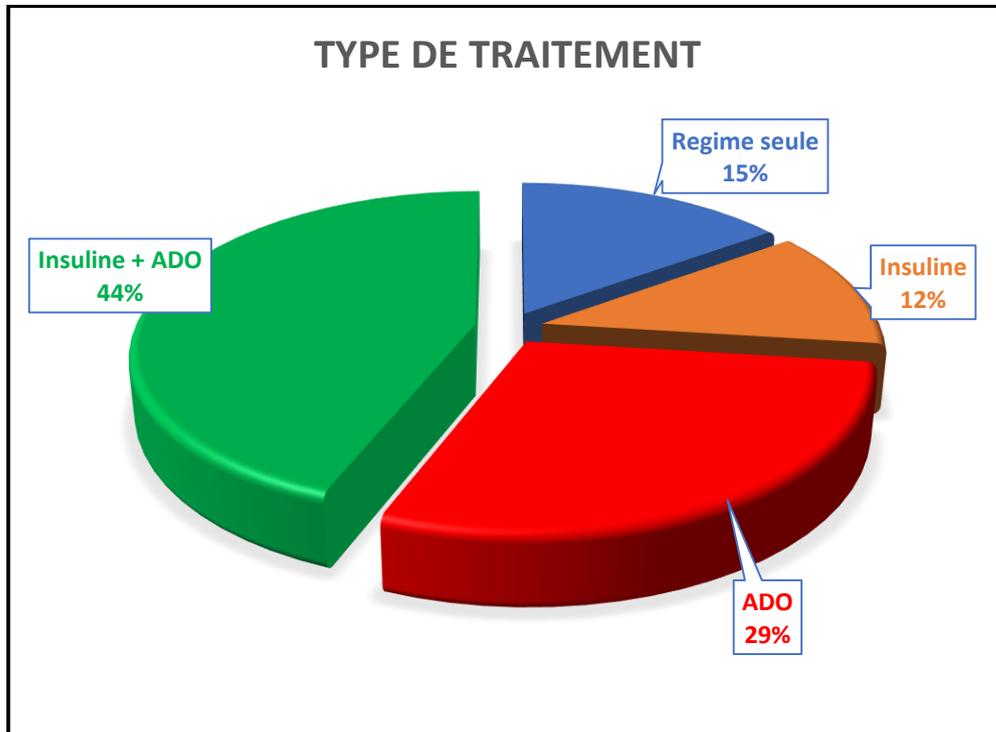


Figure 7. Répartition des patients selon le type de traitement

4- Les antécédents et les facteurs de risque :

4.1. L'hypertension artérielle (HTA) :

La répartition selon la présence ou l'absence d'HTA montre la présence de 38 patients hyper-tendus soit 64% avec 22 patients normo-tendus soit 36% donc une prédominance de l'hypertension artérielle.

4.2. L'hémoglobine glyquée Hba1c :

Dans notre série, 44 patients avaient un déséquilibre glycémique ($Hba1c > 7\%$) soit 74% des cas avec une Hba1c moyenne estimée à 9.3% allant de 6% à 14%.

4.3. La protéinurie et la fonction rénale :

La fonction rénale était altérée chez 8 patients soit 5 %.

Une protéinurie des 24H positive a été noté dans 21 cas soit 35%.

4.4. Le bilan lipidique :

La dyslipidémie (LDL-C élevé) est retrouvée chez 25 patients soit 41%.

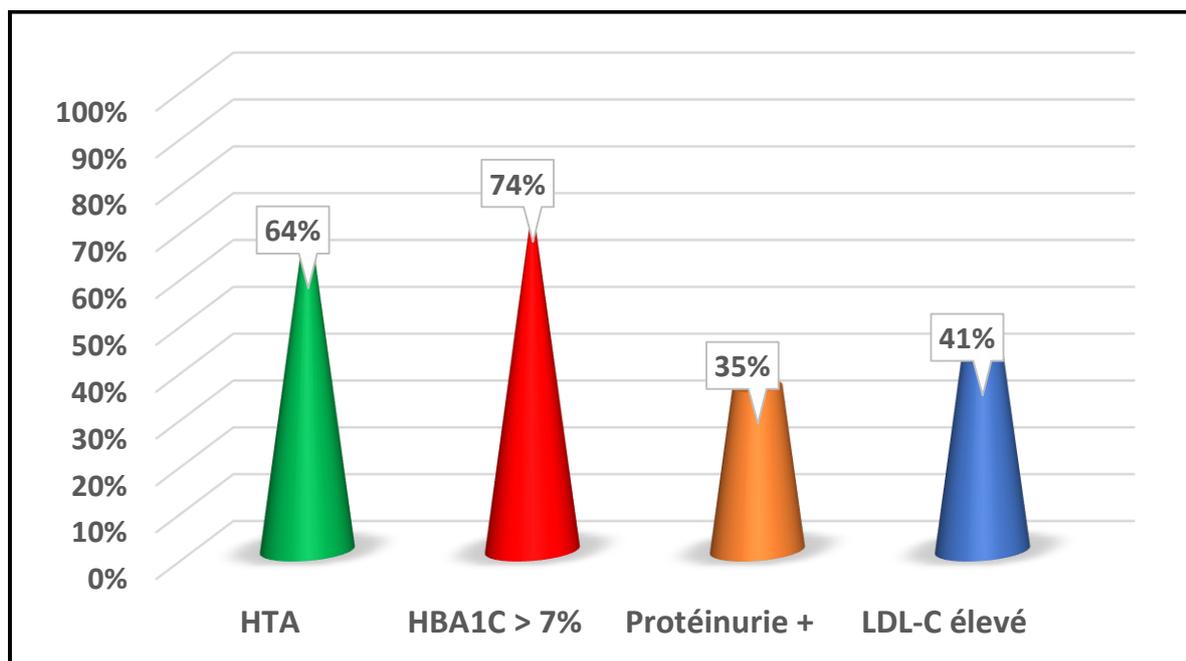


Figure 8. Pourcentage des différents facteurs de risque

5- Le motif de consultation :

- La BAV constitue le motif de consultation le plus fréquent dans notre étude, elle est présente chez 57 patients soit 95%.
- Le syndrome maculaire est présent chez 21 patients soit 35%.
- 25 patients soit 41% des cas se plaignent de myodésopsie.
- 3 patients soit 5% des cas ont été diagnostiqués au cours d'un dépistage.

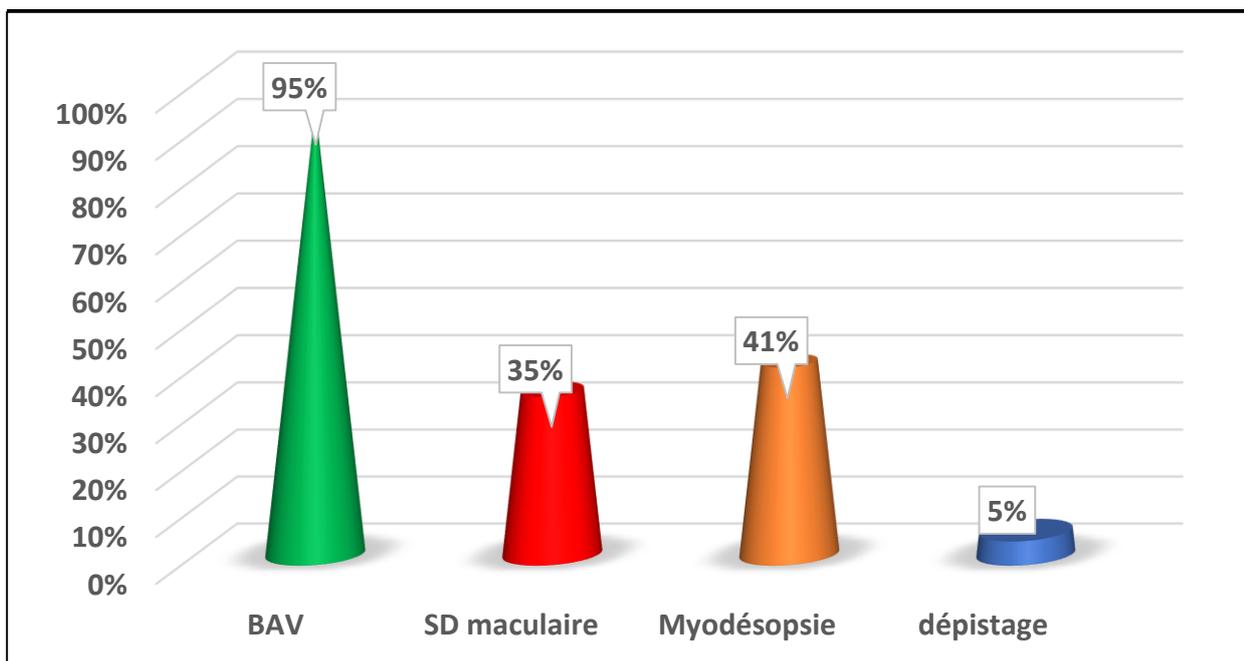


Figure 9. Pourcentage des différents motifs de consultation

6- Le délai de consultation :

Le délai moyen d'évolution de l'OMD est de 6.7 mois, avec des extrêmes allant de 1 mois à 24 mois.

II- Les données cliniques :

1- L'œil concerné :

L'atteinte était bilatérale retrouvée chez 48 patients soit 80% des cas.

L'atteinte de l'œil droit seul est retrouvée chez 9% des cas alors que l'œil gauche seul est touché chez 11% des cas.

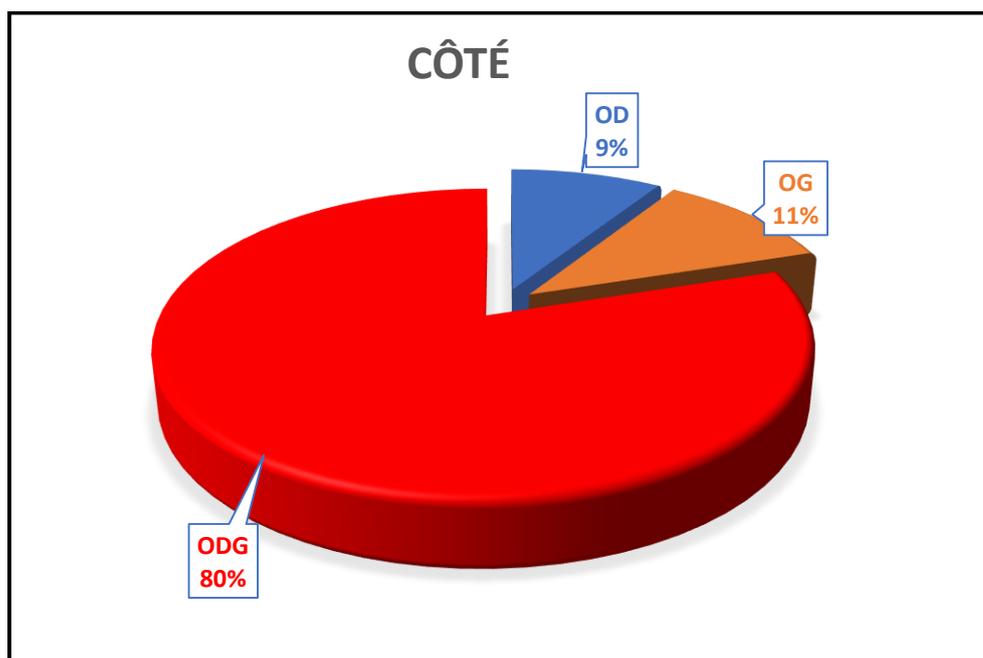


Figure 10. Répartition des patients selon l'œil concerné

2- L'acuité visuelle :

- La meilleure acuité visuelle corrigée initiale (MAVC) est mesurée selon l'ETDRS.
- 49 patients soit 82% des cas avaient une AV < 15 L, alors que 11 patients soit 18% avaient une AV > 15 L.
- La MAVC moyenne initiale selon ETDRS dans notre étude était 12,64 L

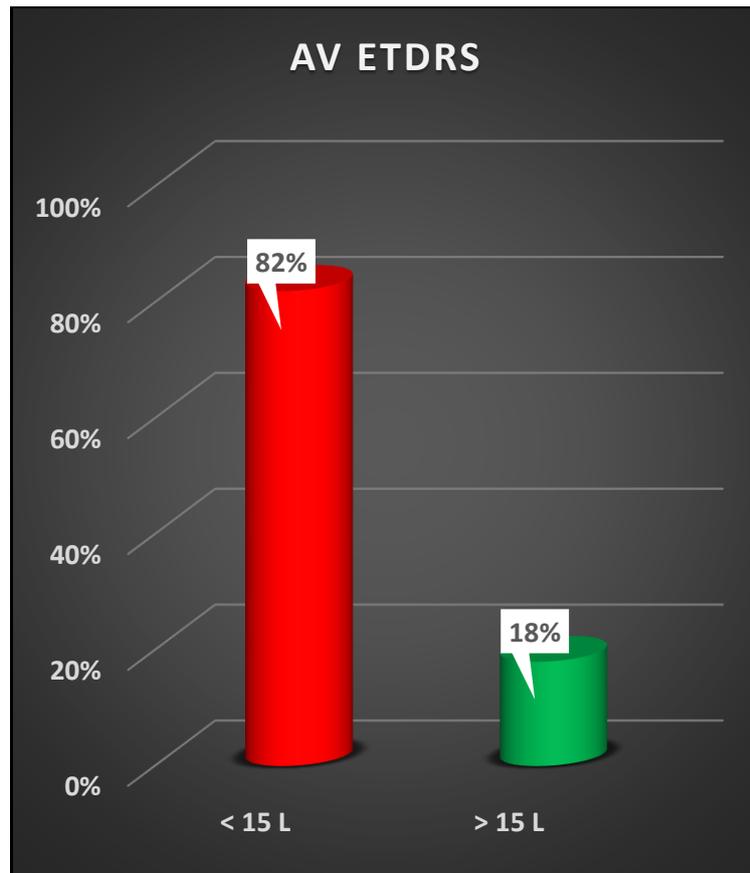


Figure 11. Meilleure acuité visuelle corrigée selon l'échelle ETDRS

3- L'examen du segment antérieur :

L'examen du segment antérieur a trouvé :

- Une cataracte chez 7 patients soit (11% des cas)
- Une pseudophakie chez 20 patients soit 33%.
- Une hypertonie oculaire chez 7 patients soit (12%) mis sous traitement médical.
- Une rubéose irienne sans hypertonie (AIC ouvert sans néovaisseaux) chez 3 malades soit (5%).

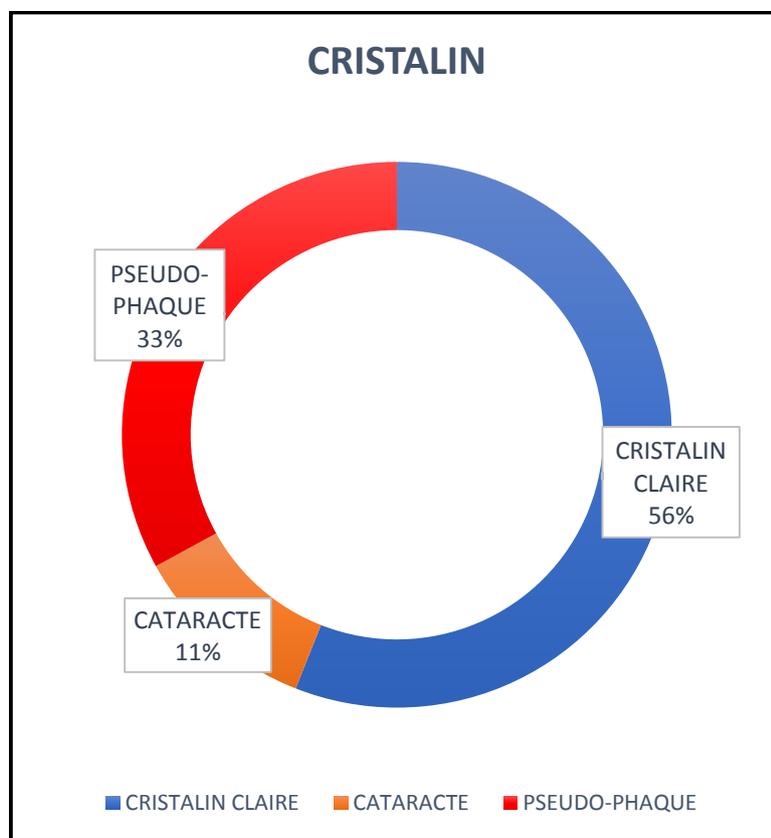


Figure 12. Graphique montrant le profil du cristallin

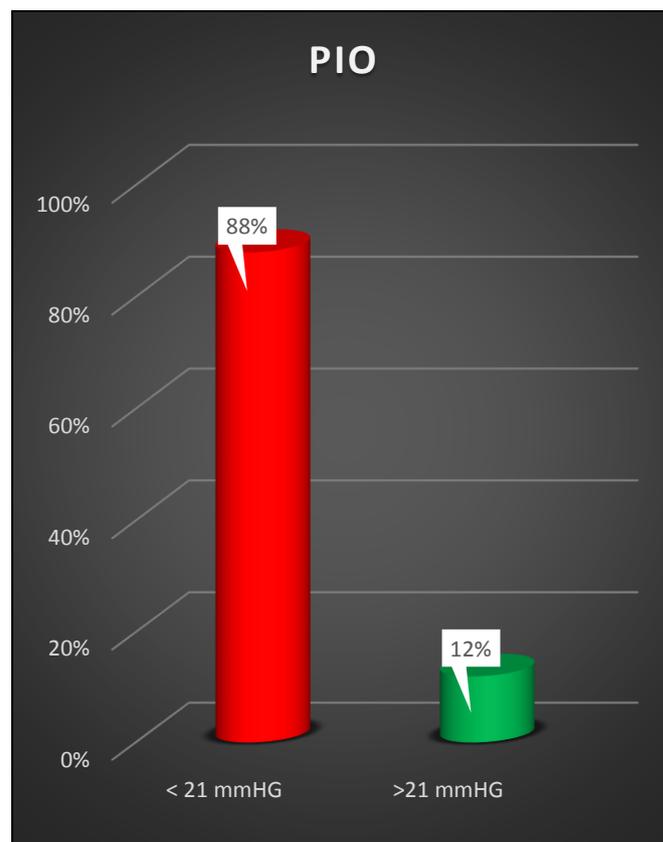


Figure 13. Répartition des patients selon la présence ou non d'une HTO

4- L'examen du segment postérieur :

L'examen du fond d'œil dilaté a montré les éléments suivants :

- **Vitré** : Hémorragie intravitréenne (HIV) est retrouvée chez 5 patients soit 8%
- **Macula** : Exsudats Centro-fovéolaires présents chez 23 patients soit 39% des cas.
- **Stades de la rétinopathie diabétique** :
 - RDNP modéré : 31 patients soit 51% des cas.
 - RDNP sévère : 19 patients soit 32% des cas.
 - RDP : 10 patients soit 17% des cas.

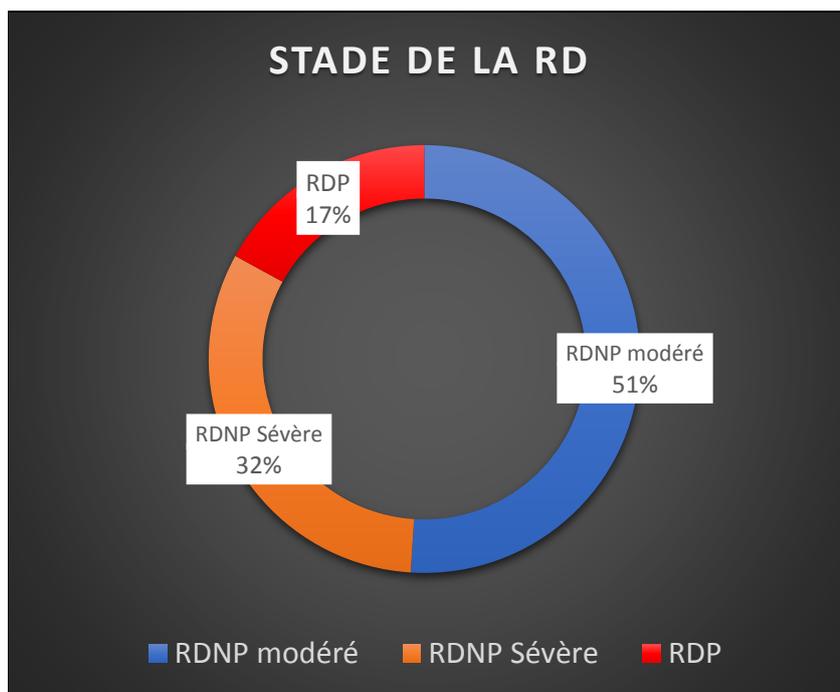


Figure 14. Graphique représentant les stades de la rétinopathie diabétique

Les antécédents de Laser (PPR) est retrouvée chez 23 patients soit 38% des cas :

- PPR en cours : 10 patients soit 17%
- PPR terminée : 13 patients soit 21%

III- Les données paracliniques :

1- La tomographie en cohérence optique maculaire (OCT) :

L'épaisseur maculaire centrale moyenne (EMC) calculé était de 441.61 μm .

La répartition des patients selon l'épaisseur maculaire centrale à l'OCT :

- 300–400 μm : 21 patients soit 35%
- 400–500 μm : 23 patients soit 38%
- > 500 μm : 16 patients soit 27%.

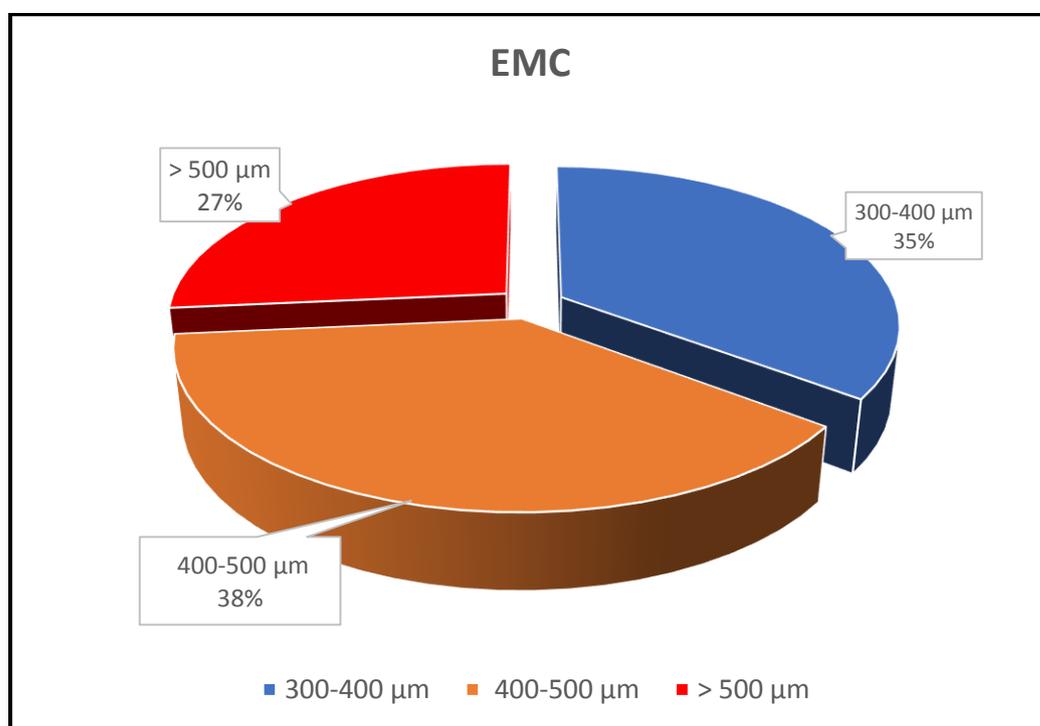


Figure 15. Répartition selon l'épaisseur maculaire centrale

La réalisation de la tomographie en cohérence optique (OCT) a permis également de classer l'OMD en trois types :

- OMD focal : 1 seul patient soit 2%
- OMD mixte : retrouvé chez 27 patients soit 45%.
- OMD diffus (cystoïde et non cystoïde) de la région centrale avec une prédominance de ce dernier retrouvé chez 32 patients soit 53%.

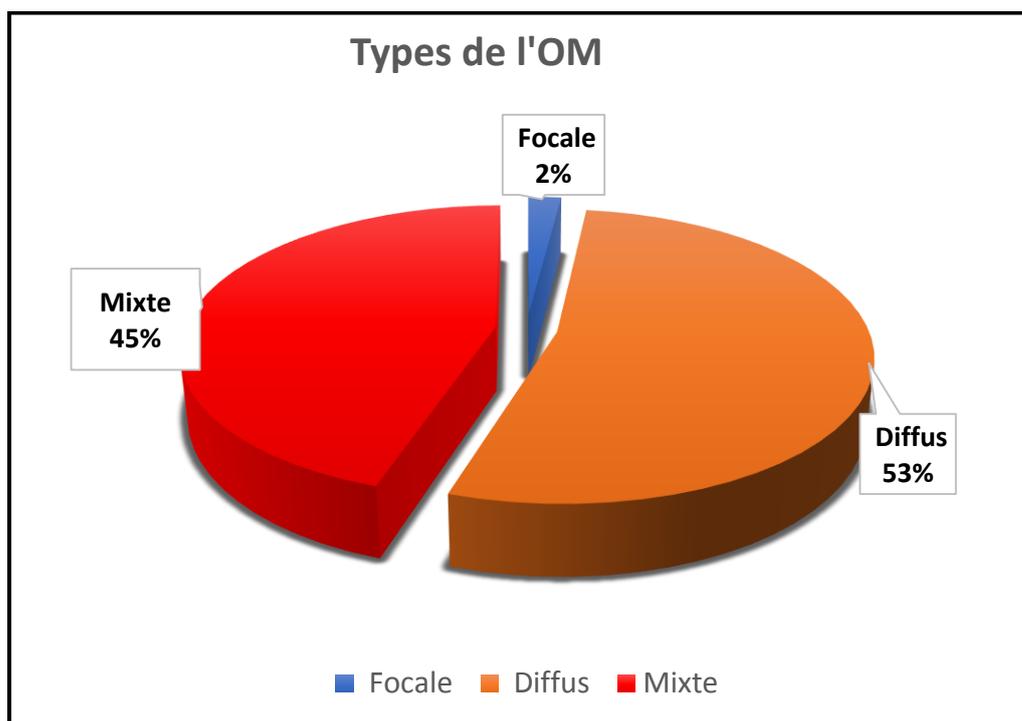


Figure 16. Répartition selon le type de l'œdème maculaire

Lésions associées à la maculopathie diabétique :

Analyse des exsudats centro-fovéolaires : 23 patients soit 39%

Présence d'un Décollement séreux rétinien (DSR) : 18 patients soit 30%

Présence d'une logette centrale : 51 patients soit 85%

Une désorganisation des couches rétiniennes internes (DRIL) : 9 patients soit 15%

Interruption de la ligne IS/OS : 12 patients soit 20%

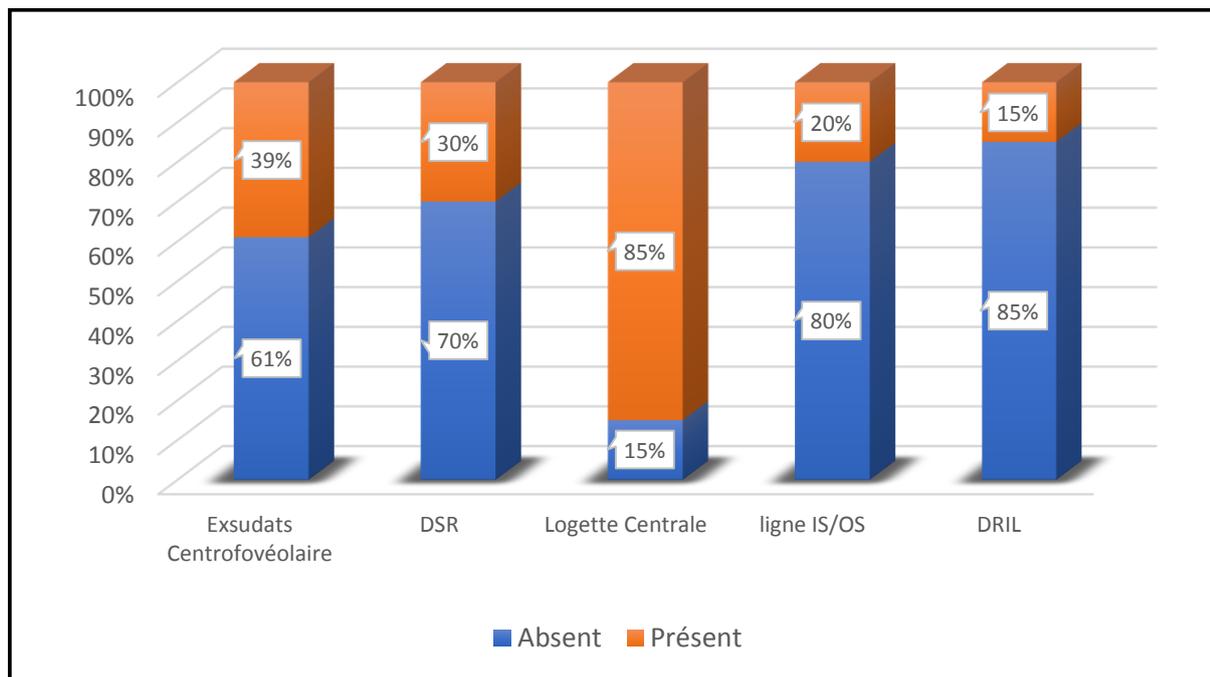


Figure 17. Répartition des lésions associées à la maculopathie diabétique

IV- Le profil thérapeutique :

1- L'équilibre des facteurs de risque systémiques :

- Parmi nos patients, 38 sont hypertendus, 25 ont une dyslipidémie équilibrée par un traitement prescrit lors d'une consultation cardiovasculaire.
- Tous nos patients ont bénéficié d'une consultation préalable d'endocrinologie afin d'équilibrer leur diabète.

2- Les IVT de Bevacizumab :

- Dans notre étude, les 60 patients (100 yeux) inclus, ont reçu en moyenne 7 injections avec des extrémités allant de [3 à 9] injections.
- Le recul moyen varie de 4 à 12 mois avec une moyenne de 9 mois.

V- L'évolution et pronostic :

1- L'acuité visuelle finale :

- On a noté une amélioration de l'acuité visuelle finale mesurée au 12^{ème} mois.
- La MAVC moyenne selon ETDRS est passée de 12.64 L au début à 19.6 L au 4^{ème} mois puis à 31.04 L au 12^{ème} mois, donc une gain de 18.4 L

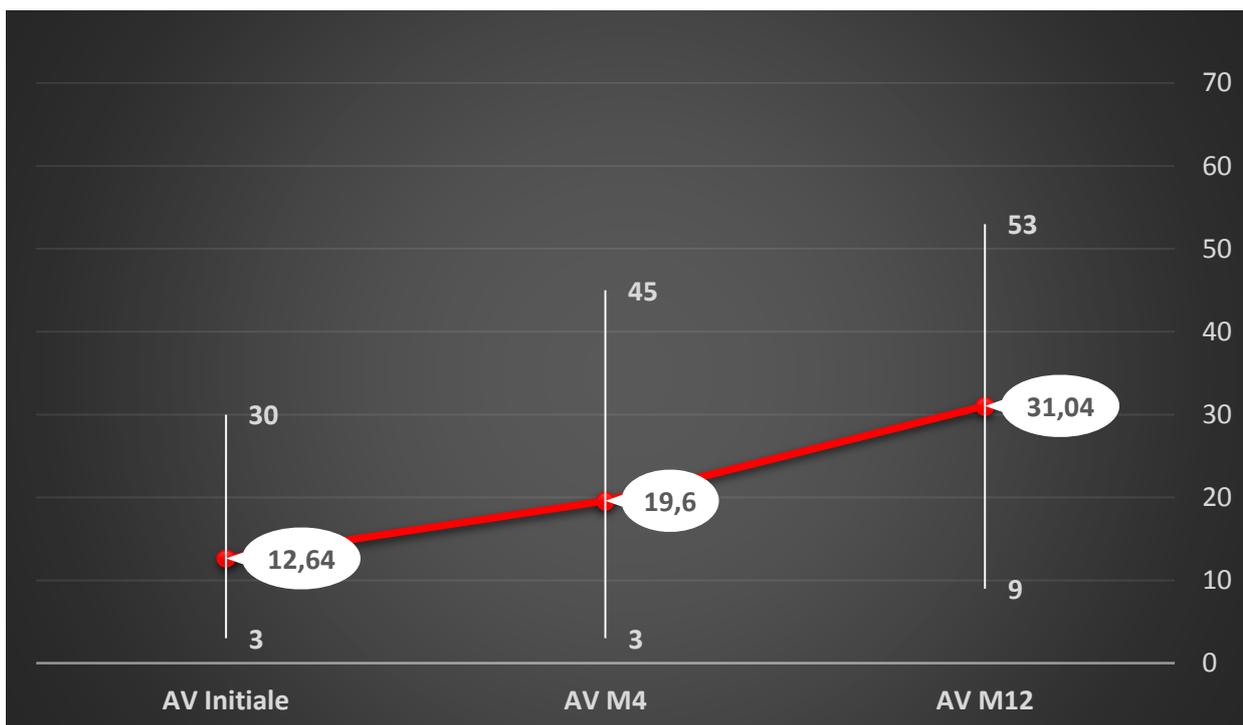


Figure 18. Répartition selon l'évolution de l'acuité visuelle selon ETDRS

Après 4 mois d'évolution, on a mesuré l'acuité visuelle chez tous nos patients (100 yeux) pour apprécier la réponse thérapeutique et on a retrouvé les résultats suivants :

- Bons répondeurs : 45 yeux soit 45% des cas.
- Mauvais répondeurs : 32 yeux soit 32% des cas.
- Non répondeurs : 23 yeux soit 23% des cas.

On a décidé d'arrêter les IVT chez les 23 yeux non répondeurs et on a continué avec les 77 yeux de nos patients et le suivi de l'acuité visuelle après 12 mois a donné des résultats comme suit :

- Gain de ≥ 10 Lettres : 35% des cas
- Fluctuation de 1-5 Lettres : 65% des cas
- Perte de ≤ 0 Lettres : 0% des cas

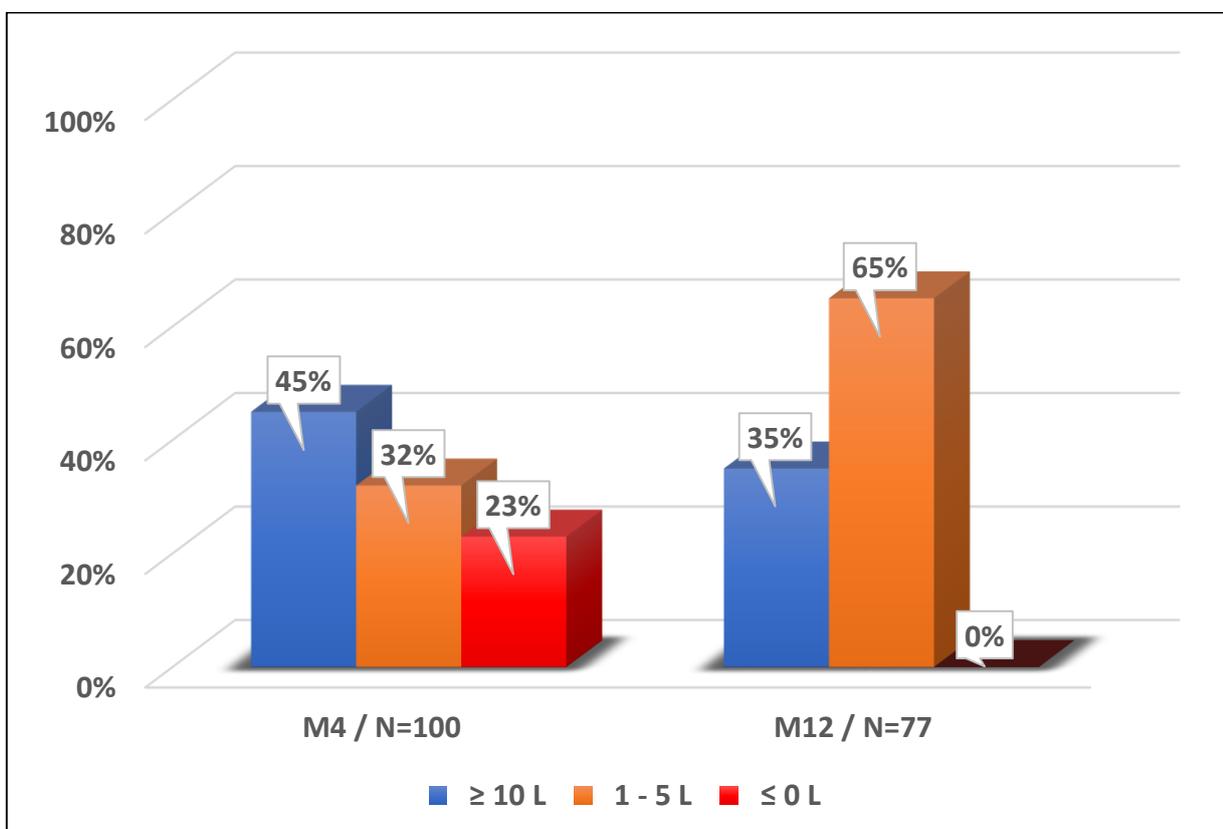


Figure 19. La répartition selon la réponse thérapeutique

2- Les données de l'OCT :

- On a noté une diminution de l'épaisseur maculaire centrale chez 80% des cas.
- L'épaisseur fovéale avant le traitement était comprise entre 300µm et 701µm (moyenne de 444.61 µm).
- Après le traitement, l'épaisseur fovéale est comprise entre 174µm et 409µm (avec une moyenne de 287.08µm).

Sur 12 mois, l'EMC a diminué de 157.53 µm.

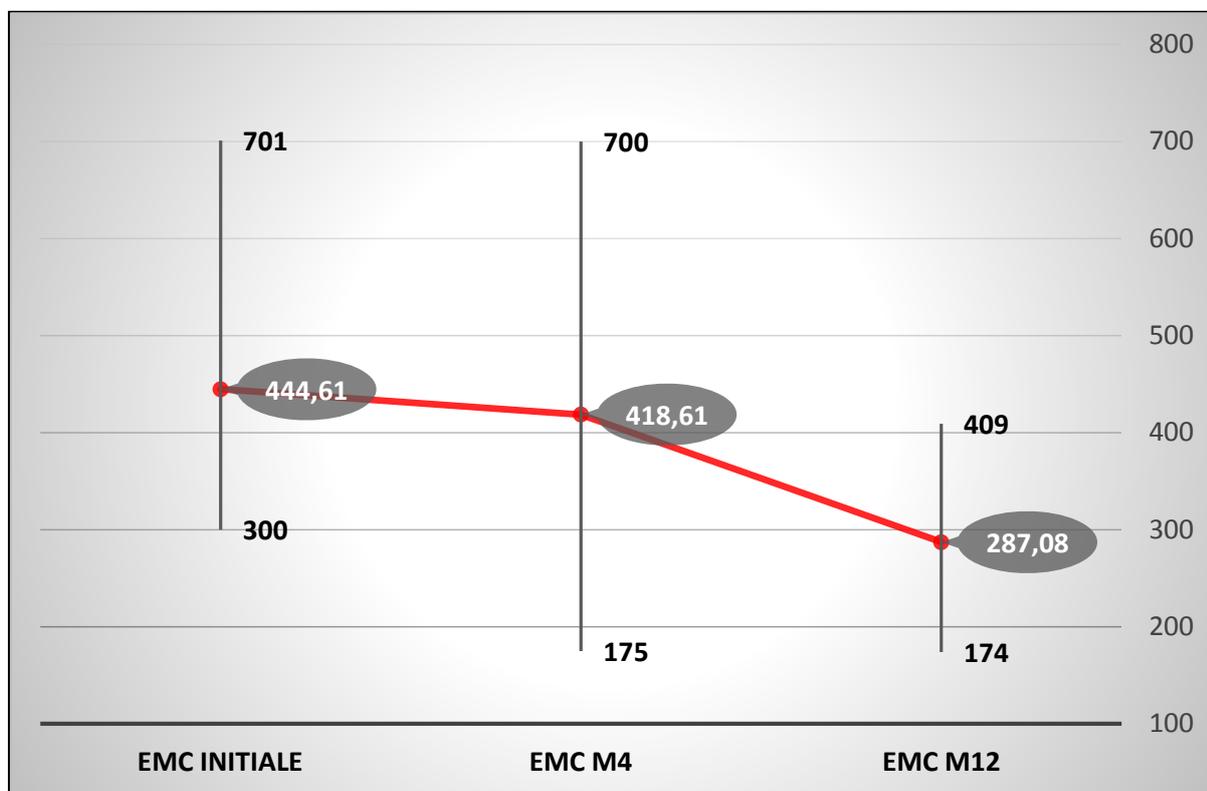


Figure 20. Courbe représentant l'évolution de l'épaisseur maculaire centrale

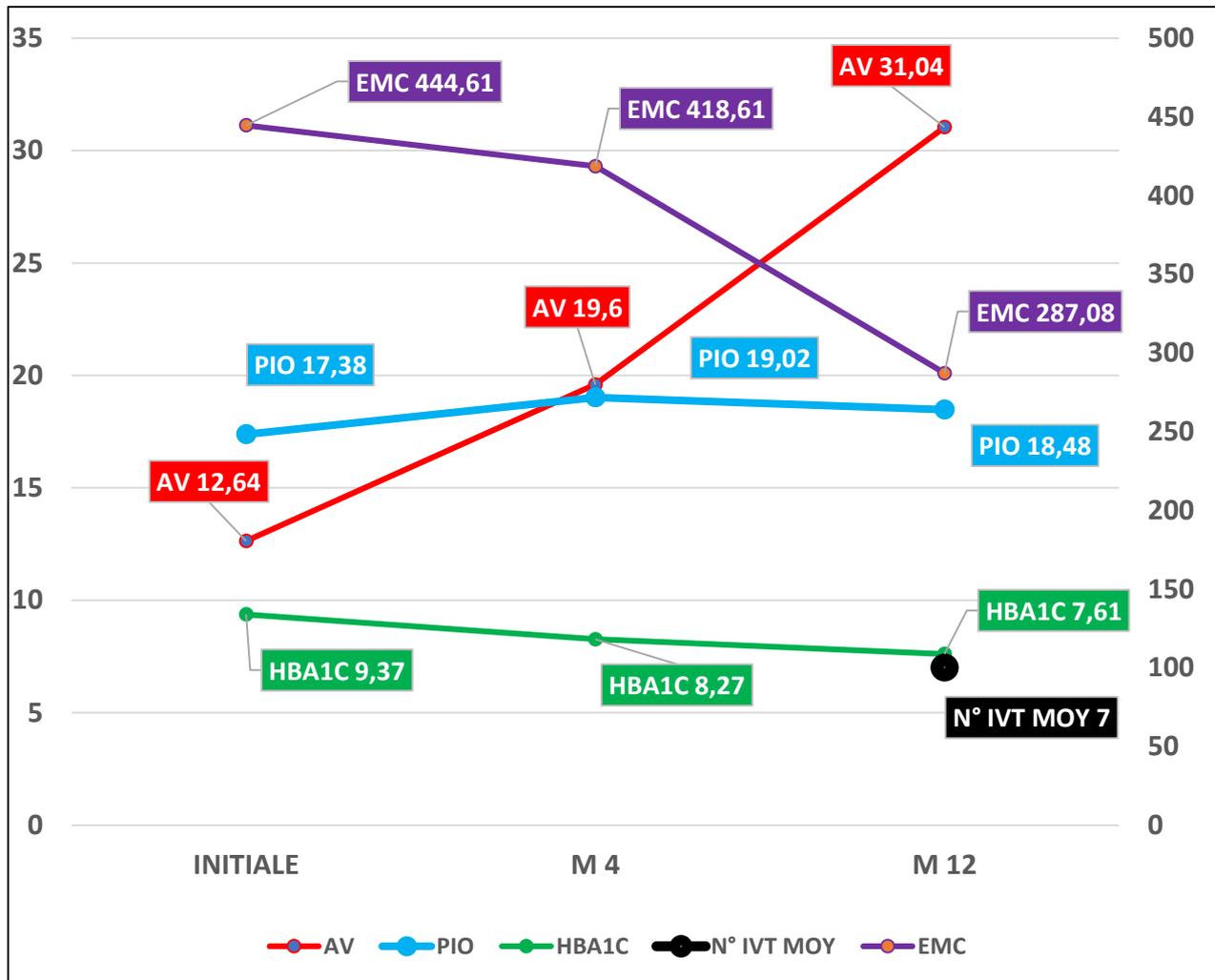


Figure 21. Graphique montrant l'évolution des différents paramètres

3- Les effets secondaires :

La tolérance du traitement par injection de Bevacizumab est particulièrement bonne : sur l'ensemble des cas traités, aucun cas d'endophtalmie ni d'hypertonie oculaire n'a été rapporté. Par ailleurs, on n'a pas noté d'effets systémiques.

DISCUSSION

I. RAPPELS FONDAMENTAUX

1. Anatomie de la rétine

La rétine forme la tunique la plus interne du globe oculaire. Elle tapisse la choroïde et recouvre toute la surface interne du globe depuis la papille jusqu'à l'ora serrata. Elle est transparente et l'influx lumineux traverse les trois couches de cellules nerveuses pour générer une impulsion électrique dans les photorécepteurs. Le signal électrique se transmet des photorécepteurs aux cellules bipolaires puis aux cellules ganglionnaires et au cerveau.

1.1. Anatomie macroscopique

La rétine tapisse le fond de l'œil. C'est une fine tunique transparente, de moins de 500 µm in vivo, laissant apparaître la vascularisation des pigments et la vascularisation de la choroïde, à l'origine de l'aspect rose-orangé du fond d'œil.

La tête du nerf optique, appelée la papille optique, est visible macroscopiquement sous forme d'un disque de couleur rosée, plus claire que celle de la rétine, autour duquel émergent des artères et des veines rétiniennes.

La macula est la zone de la rétine postérieure dont le centre est avasculaire. Elle est discernable à l'examen du fond d'œil par sa coloration orangée due à la présence des pigments xanthophylles. Elle est située en temporal de la papille optique.

La fovéa, au centre de la macula, constituée uniquement de cônes, permet l'acuité visuelle.

La rétine s'étend de l'ora serrata en avant jusqu'au nerf optique au pôle postérieur du globe oculaire.

L'ora serrata est la zone où la limite antérieure de la rétine est en continuité avec l'épithélium non pigmenté de la pars plana.

Dans cette zone de la rétine, les bâtonnets sont absents et remplacés par des cônes dont la morphologie est altérée comparée aux autres cônes rétiniens [1].

La pars plana, partie la plus antérieure de la rétine, non décollable, est la région dans laquelle sont introduits les instruments de chirurgie vitréo-rétinienne et où sont réalisées les injections intravitréennes.

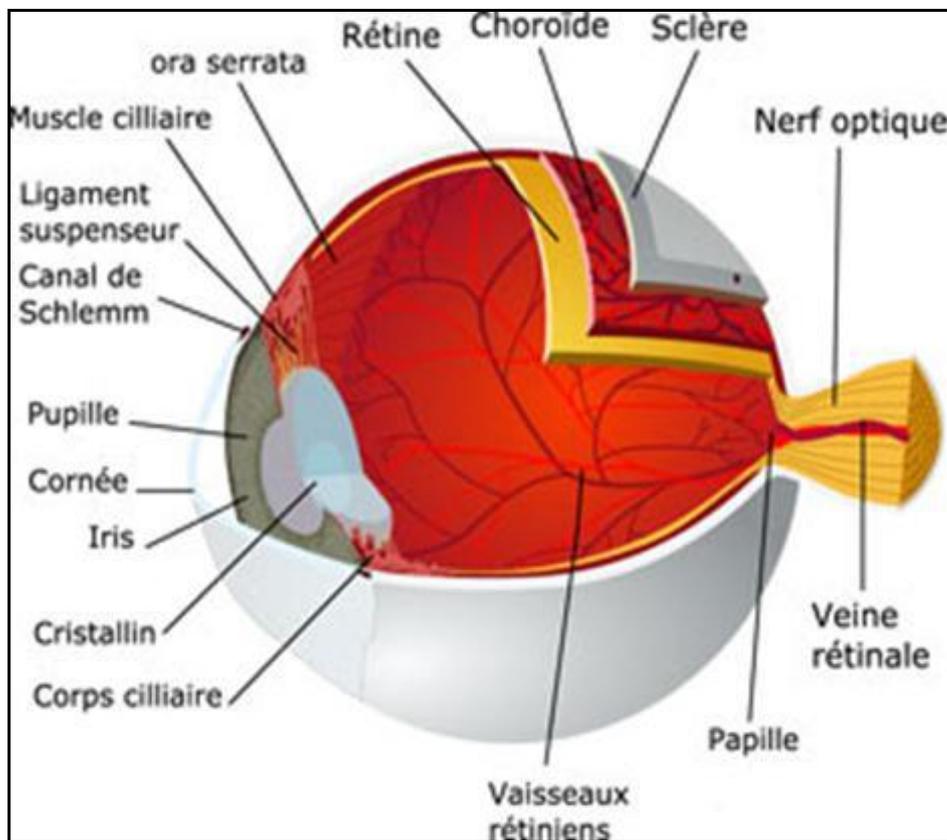


Figure 22. Représentation schématique du globe oculaire

1.2. Anatomie microscopique

Classiquement, on distingue dix couches de l'extérieur vers l'intérieur du globe oculaire :

- la couche des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) ;
- les segments externes et internes des photorécepteurs (SI) ;
- la membrane limitante externe, lieu de connexion des cellules gliales de Müller avec les segments internes des photorécepteurs et des photorécepteurs entre eux par des systèmes de jonctions adhérentes et serrées (MLE) ;
- la couche de noyaux des photorécepteurs ou couche nucléaire externe (CNE) ;
- la couche plexiforme externe formée par les synapses entre les cellules bipolaires et les photorécepteurs et avec les cellules horizontales. Ces dernières modulent le message nerveux transmis par la voie directe (CPI) ;
- la couche nucléaire interne qui est la couche des noyaux des cellules horizontales, bipolaires, amacrines et des cellules gliales de Müller. La région externe contient les corps cellulaires des cellules horizontales, la partie centrale les noyaux des cellules bipolaires et des cellules gliales de Müller, ainsi que la partie la plus interne les cellules amacrines (CNI) ;
- la couche plexiforme interne constituée par les dendrites des cellules ganglionnaires et les axones des cellules bipolaires (CPE) ;
- la couche des cellules ganglionnaires (CCG) ;
- la couche des fibres nerveuses, constituée par les axones des cellules ganglionnaires, entourés de prolongements gliaux qui forment le nerf optique relié au cerveau (FN) ;
- la membrane limitante interne qui est une expansion membraneuse composée des pieds internes des cellules gliales de Müller et de leur membrane basale (MLI).

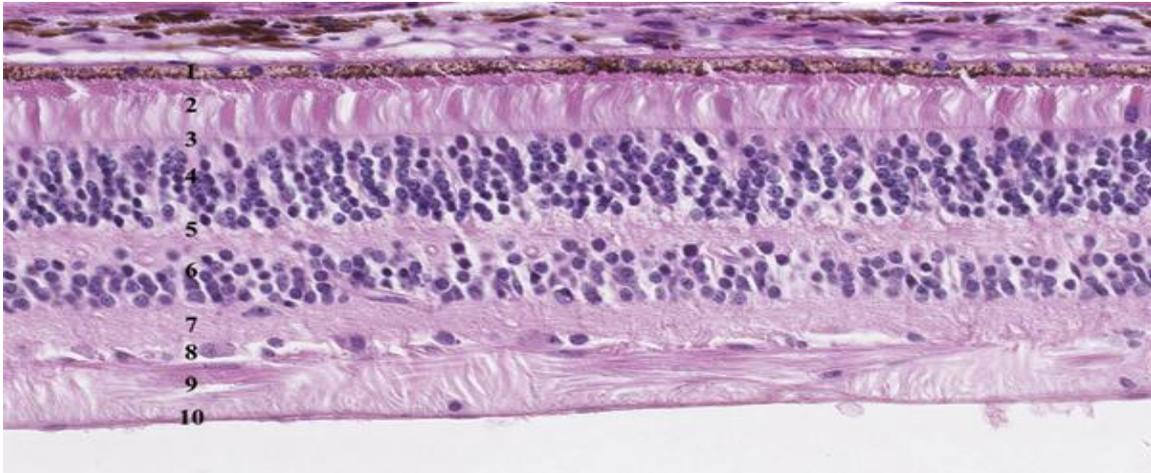


Figure 23. Coupe histologique de la rétine, qui est constituée de dix couches.

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1 : épithélium pigmentaire ; | 6 : couche nucléaire interne ; |
| 2 : photorécepteurs ; | 7 : couche plexiforme interne ; |
| 3 : membrane limitante externe ; | 8 : couche des cellules ganglionnaires ; |
| 4 : couche nucléaire externe ; | 9 : couche des fibres ; |
| 5 : couche plexiforme externe ; | 10 : membrane limitante interne |

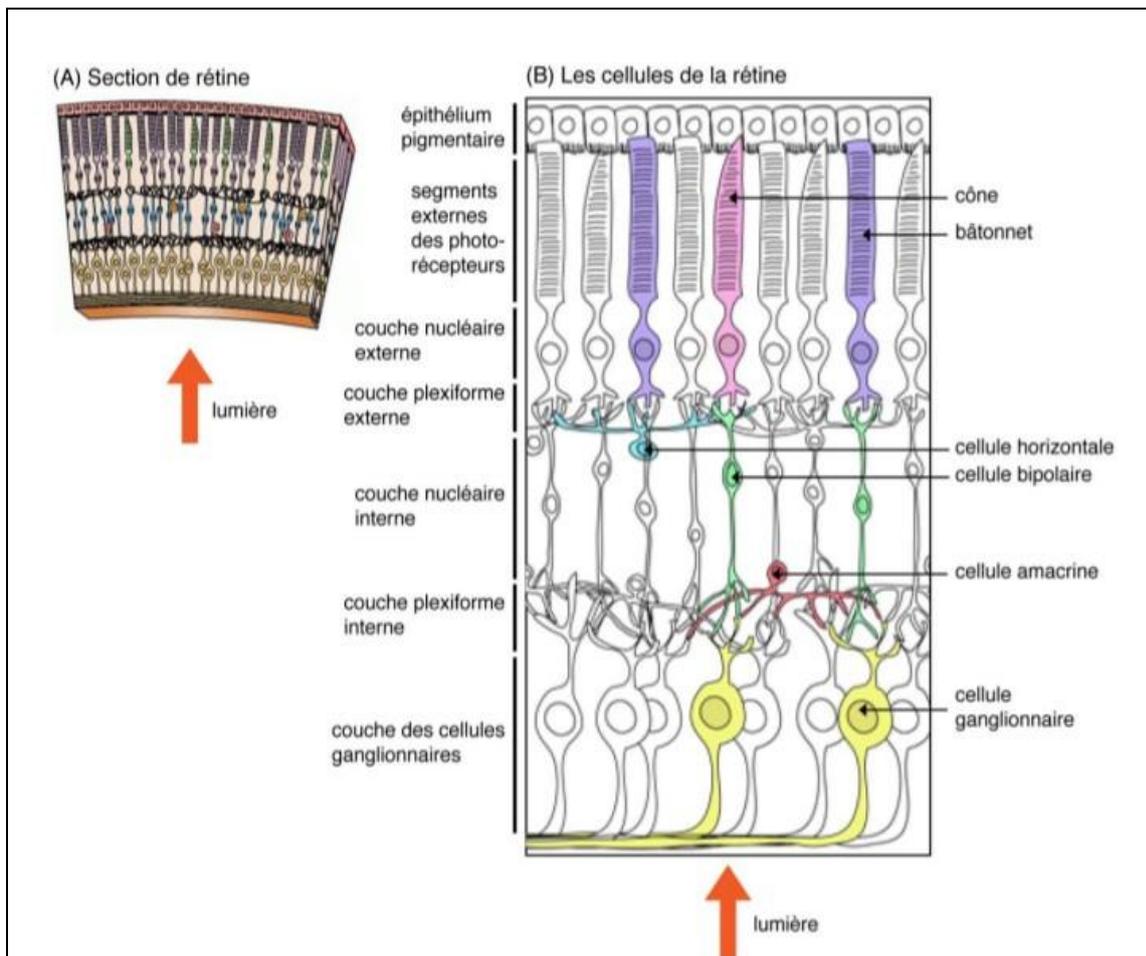


Figure 24. Schéma de la rétine montrant ses différents constituants.

a) L'épithélium pigmentaire de la rétine

La monocouche d'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) est un élément majeur de la rétine, non seulement en raison de ses propriétés physiques et fonctionnelles de barrière hémato-rétinienne externe et de ses propriétés optiques, mais surtout en raison de ses nombreuses activités métaboliques.

L'EPR est un épithélium jointif à jonctions serrées, hautement polarisé, contenant de multiples canaux ioniques et aqueux dans ses faces baso-latérales et apicales, assurant les transports sélectifs entre la neurorétine et la vascularisation choroïdienne. L'EPR est indispensable à la vision du fait de son activité métabolique dans le cycle des rétinoïdes, mais aussi du fait de la phagocytose et du recyclage des segments externes « usagés » des photorécepteurs.

b) Les photorécepteurs

Les photorécepteurs sont des cellules neuronales hautement polarisées [2]. Deux types de photorécepteurs sont distingués : les bâtonnets et les cônes. Le segment externe du photorécepteur constitue la partie photosensible. Il est formé par des replis de la membrane plasmique, créant un empilement de disques qui sont renouvelés et phagocytés par les cellules de l'EPR. Le segment interne contient la machinerie métabolique et est relié au segment externe par un cil connecteur. La zone dans laquelle se trouvent les mitochondries peut être visualisée par tomographie par cohérence optique. La membrane limitante externe (MLE) correspond à des complexes jonctionnels entre les photorécepteurs et les cellules gliales de Müller [3]. La couche nucléaire externe contient les noyaux des photorécepteurs. La couche plexiforme externe correspond aux synapses établies entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires et horizontales, lesquelles forment une couche plus épaisse, la couche des fibres de Henlé, dans la région maculaire (50 μm) où se trouvent les cellules gliales de Müller, en « Z » [4]. Ces différentes structures qui forment la rétine externe peuvent être examinées par tomographie par cohérence optique. Elles constituent des marqueurs de l'intégrité de la rétine et de la fonction visuelle.

c) Les cellules ganglionnaires et la couche des fibres optiques

Les cellules ganglionnaires sont des cellules de 10 à 20 μm qui forment des synapses, par l'intermédiaire de leurs dendrites, avec les cellules bipolaires et les cellules amacrines, dans la couche plexiforme interne. Les axones des cellules ganglionnaires convergent vers la papille pour former le nerf optique. Ils forment des fibres entrelacées avec des prolongements provenant des cellules gliales de Müller. Les fibres convergent au niveau du nerf optique avec une orientation radiaire, sauf les fibres maculaires qui, elles, forment un réseau rectiligne inter papillo-maculaire.

d) Les cellules gliales de la rétine

La glie rétinienne, comme la glie neuronale dans le système nerveux central, joue de multiples rôles dans l'homéostasie neuronale : transport de nutriments, régulation hydro-ionique, immuno-modulation, production de facteurs neurotrophiques.

En situation physiologique basale, les astrocytes et la microglie sont localisés dans les couches rétiniennes internes. Les astrocytes sont également situés autour des vaisseaux rétiniens, sous la membrane limitante interne, et sont très nombreux à l'émergence de la tête du nerf optique.

Les cellules de Müller sont les principales cellules gliales de la rétine des vertébrés. Elles constituent un lien anatomique entre les neurones rétiniens et les compartiments avec lesquels ils échangent des molécules, à savoir les vaisseaux rétiniens, le vitré et l'espace sous-rétinien. Elles sont dotées de nombreux canaux ioniques différents, de récepteurs pour des ligands, de molécules de transport transmembranaire et d'enzymes. Elles expriment en particulier la glutamine synthétase, qui convertit les molécules de glutamate internalisées en glutamine. Elles sont responsables du maintien de l'homéostasie du milieu extracellulaire rétinien (ions, eau, neurotransmetteurs et pH). Une de leurs principales caractéristiques est la conductance élevée de leur membrane plasmique vis-à-vis du potassium [5]. Elles sont impliquées dans le métabolisme du glucose rétinien, apportant aux neurones lactate et pyruvate pour leur métabolisme oxydatif, ainsi que dans l'élimination des déchets métaboliques.

Les astrocytes de la rétine sont de deux types. D'une part, des cellules deux fois plus longues que larges sont disposées le long des faisceaux de fibres optiques, sans contact vasculaire. D'autre part, une autre population de cellules astrogliales étoilées traverse la couche des fibres optiques et établissent des contacts non spécialisés avec les vaisseaux rétiniens. En conditions physiologiques, les cellules microgliales sont exclusivement localisées autour des vaisseaux rétiniens..

2. Anatomie de la région maculaire

Du point de vue clinique, la région maculaire est comprise à l'intérieur des arcades temporales et embrasse les 20° centraux du champ visuel. C'est la région spécialisée de la rétine principalement impliquée dans la vision photopique, c'est-à-dire la vision des couleurs, l'acuité visuelle et la vision de contraste.

Elle est définie par la présence d'au moins deux couches de cellules ganglionnaires, cette région fait environ 6mm/5mm, et correspond approximativement au pôle postérieur du clinicien (figure 25,26) [6].

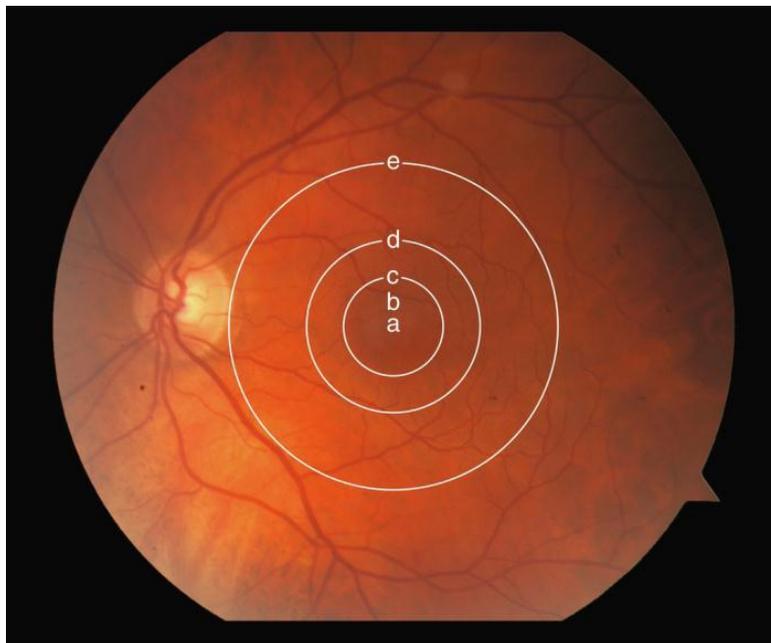


Figure 25. Photographie montrant la région maculaire ou pôle postérieur

a : umbo b : fovéola c : fovéa

c à d : macula parafovéolaire

d à e : macula périfovéolaire

e : macula

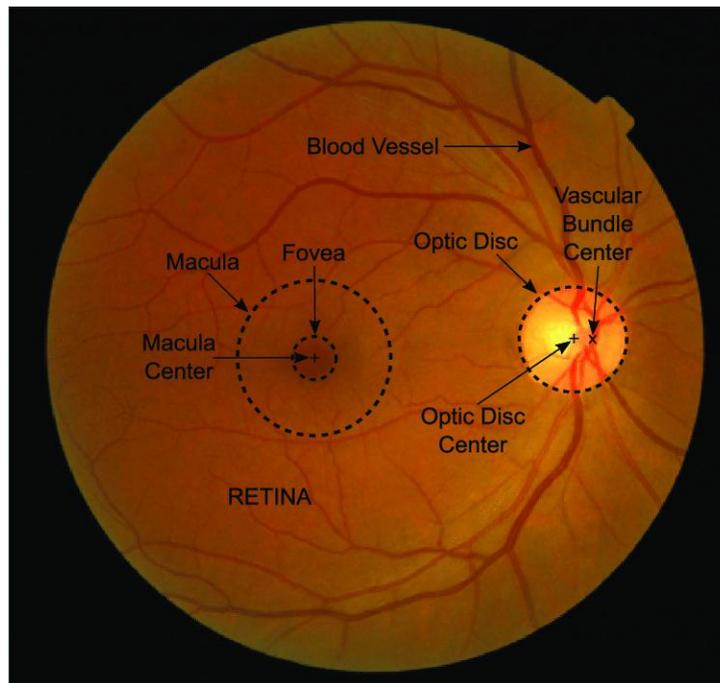


Figure 26. Photographie du pôle postérieur centrée sur la région maculaire

2.1- La fovéa :

Zone d'aspect plus sombre, en partie à cause de la présence du pigment jaune xanthophylle au sein de la rétine neurosensorielle, et en partie à cause des cellules de l'épithélium pigmentaire sous-jacent qui sont plus petites, plus hautes et plus fortement pigmentées.

2.2- La fovéola :

Véritable dépression centrale, son diamètre est d'environ 350µm, située dans la zone avasculaire centrale qui mesure environ 500µm de diamètre. Elle est exclusivement composée des cônes, elle contient environ 2500 cônes, son épaisseur est de 170µm au centre, alors qu'elle mesure 350µm dans la région péri-fovéolaire. Cet amincissement central est dû au déplacement radiaire des neurones de la rétine interne, des cellules ganglionnaires, ainsi que des cellules de Muller formant la couche de Henlé. Cette disposition anatomique explique la formation de logettes lors d'un œdème maculaire (figure27).

Ainsi la lumière incidente peut atteindre directement les cônes hautement spécialisés sans avoir à traverser la rétine sensorielle et les capillaires rétiens qui pourraient provoquer une diffraction [7].

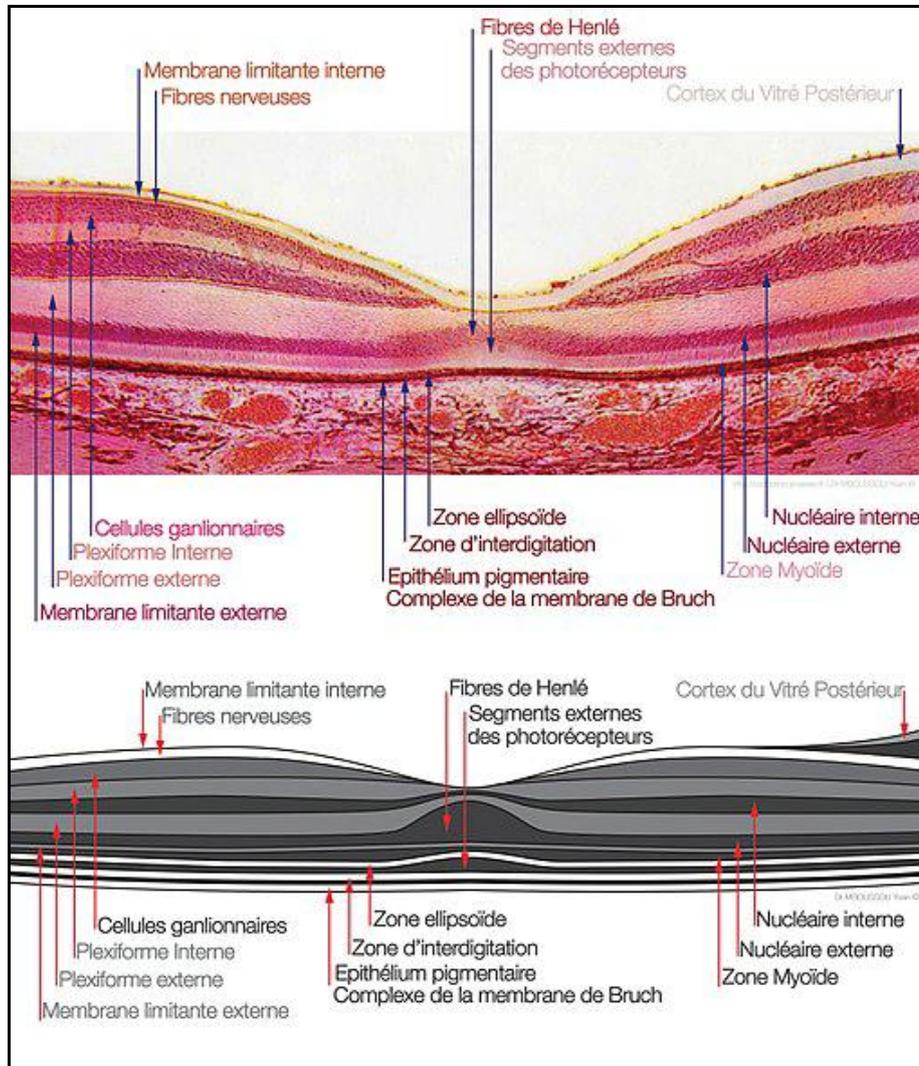


Figure 27. Coupe histologique de la macula.

Afin que les cônes de la fovéa puissent établir des connexions avec les neurones ainsi déplacés de la rétine interne, les fibres de connexions internes des cônes sont particulièrement longues et contribuent à former ensemble la couche des fibres de Henlé. L'orientation horizontale des fibres de Henlé entraîne une certaine laxité tissulaire facilitant la formation de logettes au cours de l'œdème maculaire.

Le pigment maculaire xanthophylle qui se trouve également au sein de cette couche absorbe la lumière bleue, potentiellement toxique pour les photorécepteurs, qui résulte des aberrations chromatiques créées lors de la traversée des différents milieux transparents de l'œil. La présence de ce pigment améliore la netteté de l'image en ce point de la rétine.

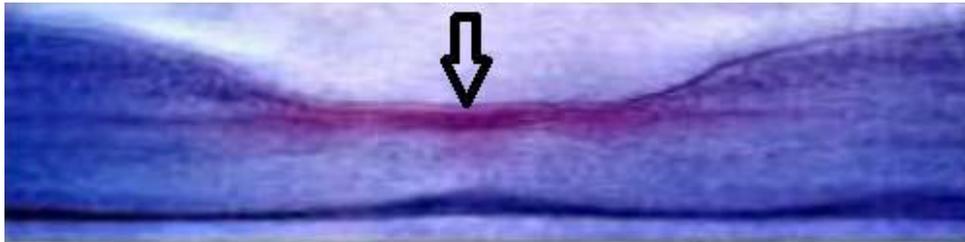


Figure 28. Schéma montrant la concentration du pigment xanthophylle au niveau de la macula (flèche noire).

Au cours de la rétinopathie diabétique, l'œdème et les exsudats s'accumulent généralement dans cette région, car les fibres de connexions ne sont pas étroitement liées entre elles. Cela s'observe cliniquement avec la disposition radiaire des logettes cystoïdes de l'œdème maculaire, ou avec l'aspect en étoile maculaire que prennent les exsudats lipidiques.

3. Vascularisation de la rétine

La rétine est vascularisée par deux systèmes vasculaires différents, sans connexions anatomiques en conditions physiologiques :

- **Le réseau capillaire rétinien**, qui assure la vascularisation directe des couches rétiniennes internes,
- **Le réseau choroïdien**, qui assure, quant à lui, la vascularisation de la rétine de façon indirecte, puisqu'il n'y a pas de capillaires dans la rétine externe.

L'artère centrale de la rétine dérive primitivement de la carotide interne, suit un trajet intra-neural, pour émerger à la papille optique où elle se divise en ses quatre branches terminales : temporales et nasales, supérieures et inférieures.

Les artères terminales se divisent en artères collatérales, lesquelles se divisent en artères terminales qui comportent également des collatérales, et ainsi de suite de façon dichotomique jusqu'à former un réseau en grillage couvrant pour chacune des artères, un quadrant de la rétine interne. Les capillaires rétiniens sont issus de ces vaisseaux collatéraux et s'organisent en plexus superficiel, intermédiaire et profond.

Le système vasculaire choroïdien apporte les nutriments et l'oxygène à la rétine externe et, en particulier, aux photorécepteurs de façon indirecte, puisque la rétine externe ne comporte pas de réseau capillaire nourricier. La vascularisation choroïdienne provient de branches de l'artère ophtalmique, elle-même branche de l'artère carotide interne.

4. Physiologie de la région maculaire

4.1- Rôle de la macula :

a) Physiologie de la vision

La fonction principale de la rétine, la phototransduction, est assurée par les photorécepteurs en synergie avec l'épithélium pigmentaire. Il existe deux types de photorécepteurs :

- Les bâtonnets sont responsables de la vision périphérique (perception du champ visuel) et de la vision scotopique.
- Les cônes sont responsables de la vision des détails et de la vision des couleurs ; ils sont principalement regroupés dans la rétine centrale, au sein de la macula.

La rétine des mammifères peut être divisée en une portion neurale (rétine neurale) et épithéliale (épithélium pigmentaire rétinien [EPR]). La rétine neurale inclut des cellules nerveuses (photorécepteurs et cellules horizontales, amacrines, bipolaires et ganglionnaires) et les cellules gliales de Müller. Il existe par ailleurs plusieurs sous-types de cellules amacrines, bipolaires et ganglionnaires [8]. La lumière est absorbée

par les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) qui transmettent un influx nerveux au cerveau par le biais du nerf optique. La lumière doit donc traverser différentes couches de cellules nerveuses avant d'atteindre les photorécepteurs (figure 29). L'EPR joue des rôles oculaires essentiels : barrière sang-rétine, échange de nutriments et métabolites avec les photorécepteurs, phagocytose de la portion apicale du segment externe des photorécepteurs, régénération du chromophore des pigments visuels, synthèse de mélanine et adhésion de la rétine neurale au fond du globe oculaire [8].

La présence de mélanine dans l'EPR permet d'éliminer la lumière éparsée non absorbée qui traverse la rétine neurale et donc une vision précise des détails.

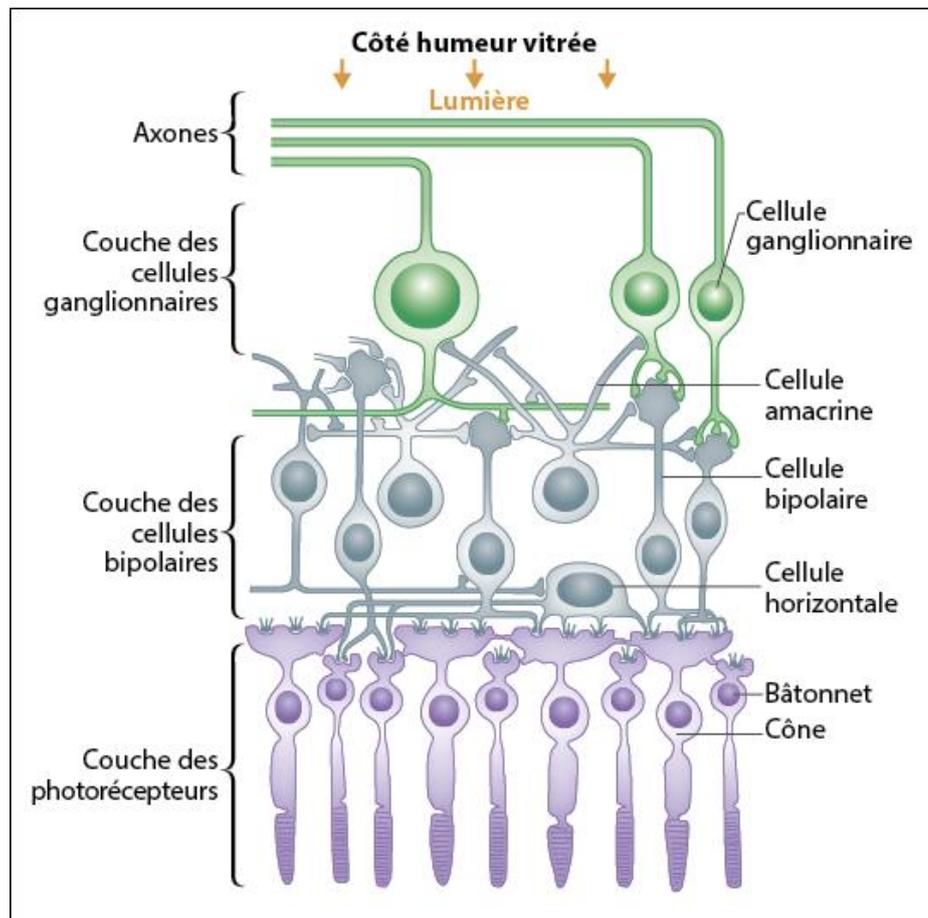


Figure 29. Schéma de la rétine. La lumière traverse plusieurs couches de cellules nerveuses et gliales (ganglionnaires, amacrines, bipolaires, horizontales, Müller) avant d'atteindre les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) et ensuite l'épithélium pigmentaire rétinien.

La distribution et la densité axiale des cônes et des bâtonnets sont très différentes dans la rétine humaine. En effet, les ~110 millions de bâtonnets sont répartis dans toute la rétine sauf dans la région de la macula où on retrouve la majorité des ~6,4 millions de cônes. Il existe une petite dépression de ~1,2 mm de diamètre au centre de la macula, appelée fovéa, où la concentration des cônes est très élevée et celle des bâtonnets est extrêmement faible [9], et même inexistante dans la partie centrale de 300µm de la fovéa, appelée fovéola. Cette dépression est caractérisée par l'absence de vascularisation [8]. De plus, les cellules nerveuses de la rétine neurale, sauf les photorécepteurs, sont déplacées vers le pourtour de la fovéa, en particulier au niveau de la fovéola. La lumière atteignant cette région de la rétine ne subit donc pas de diffusion, ce qui favorise la vision des détails par les cônes. De plus, le diamètre des cônes dans cette région est beaucoup plus petit que celui de ceux dans les régions plus excentrées. Le diamètre des cônes dans la fovéa est équivalent à celui des bâtonnets dans les autres régions de la rétine [8].

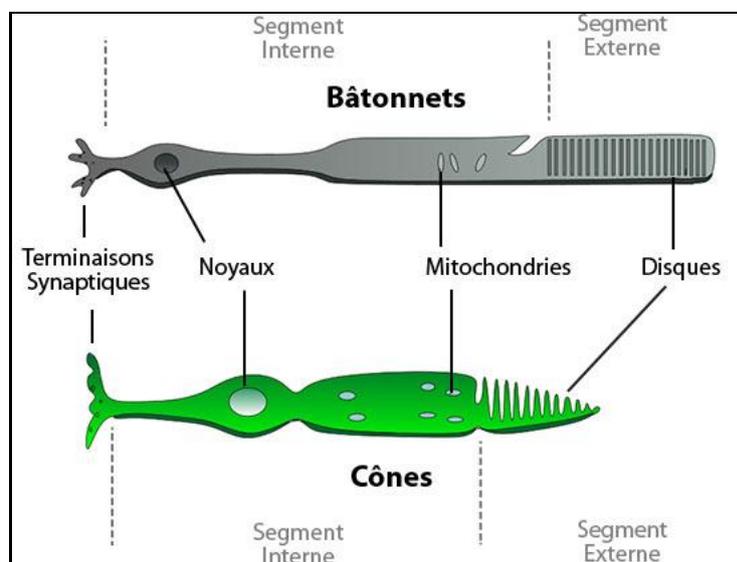


Figure 30. Schéma d'un bâtonnet et d'un cône. Le segment externe des bâtonnets contient un empilement de disques entourés d'une membrane plasmique alors que celui des cônes résulte d'un repliement de sa membrane plasmique. Le segment interne contient la machinerie métabolique nécessaire au fonctionnement de ces cellules nerveuses. Le schéma montre aussi le noyau et la terminaison synaptique.

Les bâtonnets servent à la vision scotopique, ou en conditions de faible éclairage, alors que les cônes permettent la vision photopique ou diurne. Par conséquent, les bâtonnets sont 102–103 fois plus sensibles que les cônes [10]. Les bâtonnets produisent une réponse fiable à un seul photon de lumière alors qu'au moins une centaine de photons est nécessaire pour créer une réponse semblable chez les cônes [9]. Ces différences s'expliquent en partie par la convergence des signaux synaptiques des bâtonnets, comparativement à ceux des cônes, et à un mécanisme de phototransduction visuelle dont l'efficacité est différente. Par contre, les cônes retournent à l'état de la noirceur 10 fois plus rapidement que les bâtonnets, ce qui est essentiel pour une adaptation rapide à différents niveaux d'intensité lumineuse ainsi que pour détecter des objets se déplaçant rapidement [9].

b) L'acuité visuelle :

Dans la fovéa, la densité des cônes augmente de presque 200 fois, pour atteindre en son centre la densité la plus élevée de toute la rétine. Cette densité est rendue possible par une réduction du diamètre du segment externe des cônes si bien que les cônes de la fovéa ressemblent à des bâtonnets. La densité extrêmement élevée des cônes dans la fovéa et le rapport d'un pour un entre les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires donnent à cette région une très grande acuité visuelle. Au fur et à mesure que l'on s'éloigne du centre, la densité des cônes diminue, le degré de convergence sur les cellules ganglionnaires (600 bâtonnets pour une cellule ganglionnaire) augmente et l'acuité visuelle s'en trouve très fortement réduite.

A 6° seulement de l'axe du regard l'acuité visuelle est réduite de 75%. La restriction d'une acuité élevée à une région rétinienne aussi étroite est la raison principale des mouvements incessants des yeux (et de la tête), dont le but est de diriger les fovéas des deux yeux vers les objets intéressants. C'est aussi la raison pour laquelle les troubles fonctionnels de la fovéa ont des conséquences aussi désastreuses sur la vue [8].

Autre particularité anatomique de la fovéa contribuant à l'acuité supérieure du système des cônes, les couches de corps cellulaires et de prolongements qui, dans d'autres régions de la rétine, recouvrent les photorécepteurs sont rejetés autour de la fovéa et plus encore autour de la fovéola. De ce fait les rayons lumineux ne subissent qu'une diffusion limitée avant d'atteindre les récepteurs [10].

Enfin, les vaisseaux sanguins, qui constituent une autre source potentielle de distorsion optique sur le trajet de la lumière en direction des photorécepteurs, sont repoussés hors de la fovéola.

c) **Vision des couleurs :**

L'une des propriétés particulières du système des cônes est la vision des couleurs. La perception des couleurs permet aux êtres humains de distinguer des objets sur la base de la distribution des longueurs d'ondes lumineuses qu'ils reflètent. L'œil n'est sensible qu'à la lumière dont la longueur d'onde est comprise entre 400 et 700 nm. A l'intérieur de cette gamme la sensation de couleur change graduellement du bleu au vert puis au rouge en fonction de la longueur d'onde. Une onde monochromatique apparaît d'une certaine couleur.

Un mélange de lumières de différentes longueurs d'onde donne une riche variété de couleurs. On perçoit du blanc lorsque toutes les couleurs sont présentes.

Il existe trois types de cônes qui diffèrent par le photopigment qu'ils contiennent. Ces photopigments ont chacun une sensibilité particulière à certaines longueurs d'onde lumineuses raison pour laquelle on parle de :

- **Cônes S**, dont le pigment est sensible aux longueurs d'ondes courtes et qui contribue à la perception du bleu
- **Cônes M**, dont le pigment est sensible aux longueurs d'ondes moyennes et qui contribue à la perception du vert
- **Cônes L**, dont le pigment est sensible aux grandes longueurs d'onde et qui contribue à la perception du rouge.

4.2– Barrière hémato rétinienne (BHR)

La formation et le maintien BHR sont indispensables au bon fonctionnement visuel. La perte de ces barrières contribue à un grand nombre de pathologies rétinienne. Il existe une BHRi et une BHRe formée par les cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) unies entre elles par des jonctions serrées. Le rôle de ces BHR est d'assurer le maintien d'un environnement spécialisé au sein de la neurorétine. Par ailleurs, de multiples types cellulaires (neurones et cellules gliales) sont requis pour assurer la fonction visuelle ; ils sont organisés au sein de la rétine en différentes couches cellulaires.

a) La BHR interne

a.1– Composition

La BHRi est composée de complexes de jonctions serrées et adhérentes (figure 31). Les cellules endothéliales rétinienne possèdent des systèmes de jonctions serrées bien développés qui leur confèrent un haut degré de contrôle de la perméabilité des fluides et des solutés. Les jonctions serrées restreignent le flux de nombreuses substances telles que les lipides et les protéines. Les capillaires rétiniens sont relativement imperméables, même aux particules aussi petites que les ions sodium. Les jonctions adhérentes sont essentielles au développement de la barrière et influencent la formation des jonctions serrées [11–12]. Ensemble les jonctions serrées et adhérentes créent une barrière protectrice du parenchyme neuronal.

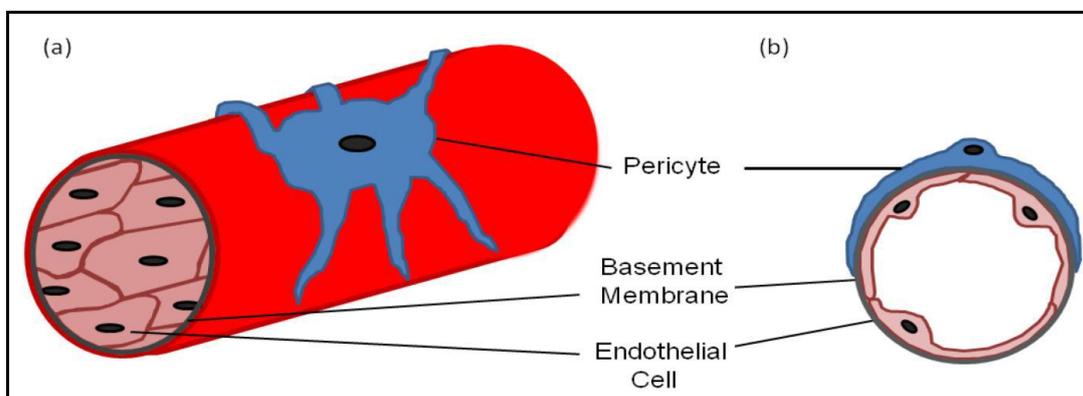


Figure 31. Illustration de la barrière hémato-rétinienne interne

a.2– fonctions de la BHR interne

La BHRi contrôle les échanges de métabolites et de déchets entre la lumière des capillaires et vaisseaux rétiniens, et la neurorétine. Elle est formée par l'interaction de cellules gliales rétiniennes (pied des cellules gliales de Müller et des astrocytes), les péricytes et les cellules endothéliales.

La BHRi contrôle la perméabilité entre le secteur plasmatique et le secteur neurorétinien et consiste en un réseau jonctionnel complexe entre les cellules endothéliales (capillaires rétiniens non fenestrés).

La BHRi permet de maintenir un environnement rétinien approprié au fonctionnement neuronal correct. Les péricytes renforcent les cellules endothéliales par la sécrétion d'angiopoïétine1[13], qui favorise l'expression des protéines constituant les jonctions serrées.

a.3– Rupture de la barrière hémato–rétinienne interne

L'élévation du VEGF altère l'intégrité de la BHRi dans de nombreuses conditions pathologiques. Une grande partie de ce qui est connu sur ce phénomène se rapporte à la rupture du complexe de jonctions serrées. L'augmentation de la perméabilité paracellulaire est associée à une réduction ou à une redistribution des occludines.

Le VEGF–A a pour effet d'affaiblir les jonctions serrées des cellules endothéliales, et augmente également la perméabilité transcellulaire par le biais des cavéoles (vésicules qui proviennent d'une invagination de la membrane plasmique). Elles sont constituées d'un radeau lipidique et d'une protéine transmembranaire, la cavéoline.

a.4– Réparation de la barrière hémato–rétinienne

- Astrocytes, cellules gliales de Müller et péricytes coopèrent afin d'induire les différents composants de la BHR permettant le maintien de son étanchéité.

- L'expression de la protéine kinase A d'ancrage 12 (AKAP12) dans les astrocytes améliore la formation de la BHR par augmentation de l'angiopoïétine 1 (Ang1) et la diminution de VEGF-A [14].
- Le facteur induit par l'hypoxie, HIF-1 α , est un important facteur de transcription associé à une augmentation de l'expression du VEGF-A liée à l'hypoxie.
- Ang1 est un ligand pour le récepteur Tie2 et l'association Ang1 avec Tie2 stabilise les vaisseaux sanguins et protège contre la néovascularisation et la perméabilité induite par une production excessive de VEGF-A [15].
- Ces données suggèrent un signal moléculaire provenant des astrocytes, contrôlé en partie par AKAP12, qui induit l'expression des jonctions serrées dans l'endothélium vasculaire et est nécessaire pour le maintien d'une barrière fonctionnelle.
- Les glucocorticoïdes ont également un effet important sur la barrière endothéliale.
- Le récepteur des glucocorticoïdes (glucocorticoid receptor ou GR) est maintenu dans un état inactif dans le cytoplasme. L'activation du GR favorise la fonction de barrière en augmentant la teneur en protéines des jonctions serrées [16] et la redistribution de ces protéines vers la membrane cytoplasmique des cellules endothéliales [17].
- Les glucocorticoïdes inversent la phosphorylation des occludines et favorisent ainsi la restauration de la perméabilité vasculaire [16].

b) La BHR externe :

La barrière hémato-rétinienne externe (BHRe) est formée principalement par l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), couche monocellulaire à jonctions intercellulaires serrées [18].

La BHRe a pour rôle principal de contrôler les échanges hydro-ioniques et métaboliques entre la choriocapillaire et la rétine externe, tout en garantissant le privilège immunitaire de l'œil et en limitant le passage de substances toxiques. La membrane limitante externe (MLE) participe également à la fonction de barrière externe.

b.1 – Composition

La BHRe est principalement formée par des zonulae occludens (jonctions serrées, sans espace intercellulaire détectable) et des zonulae adherens (jonctions adhérentes, maintenant un espace intercellulaire) situées entre les cellules de l'EPR.

La membrane limitante externe (MLE) participe également à la fonction de barrière externe. Celle-ci est constituée par des jonctions cellulaires entre cellules de Müller et photorécepteurs.

b.2 – fonctions de la BHRe

La BHRe a pour rôle principal de contrôler les échanges hydro-ioniques et métaboliques entre la choriocapillaire et la rétine externe, tout en garantissant le privilège immunitaire de l'œil et en limitant le passage de substances toxiques.

La membrane limitante externe (MLE) participe également à la fonction de barrière externe. Elle limite la diffusion de fluide entre l'espace sous-rétinien et la rétine interne.

Enfin, les jonctions cellulaires serrées des cellules endothéliales de la choriocapillaire et ses fenestrations diaphragmées contribuent également aux transports sélectifs et contrôlés.

b.3 – Mécanismes d'altérations de la BHRe

La perte de fonction de barrière peut résulter de différents mécanismes plus ou moins intriqués : dysfonction des cellules de l'épithélium pigmentaire, déstabilisation des jonctions serrées, altérations de la membrane limitante externe.

⇒ Dysfonction des cellules de l'épithélium pigmentaire :

La dysfonction des cellules de l'EPR elles-mêmes peut contribuer au passage de fluide depuis la choroïde vers l'espace sous-rétinien. Une des fonctions essentielles des cellules de l'EPR est le transport d'eau depuis l'espace sous-rétinien vers la choroïde, sans rupture des jonctions serrées de l'EPR.

⇒ Anomalies des jonctions de l'épithélium pigmentaire :

Les propriétés de barrière des vaisseaux rétiniens et de l'EPR sont dues principalement à la présence de réseaux complexes de jonctions serrées entre les cellules. La déstabilisation des jonctions serrées peut résulter de multiples facteurs. Elle peut être causée par :

- Une altération de l'activité enzymatique de phosphorylation [19].
- La réduction de l'expression des protéines de jonction (par exemple, l'occludine au cours du diabète) [20].
- Des altérations du cytosquelette
- Des modifications des mouvements de calcium [21].
- La dégradation moléculaire des jonctions serrées par des protéases activées [22].

⇒ Altérations de la membrane limitante externe :

Des anomalies de la MLE pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de l'œdème maculaire.

Une dissociation des jonctions de la MLE ainsi qu'une diminution de l'occludine au niveau de la MLE a été observée. Celle-ci était associée à un gonflement des cellules de Müller et à la formation de kystes intra-rétiens. En outre, une corrélation positive a été mise en évidence entre l'importance de la rupture de la MLE, objectivée en tomographie à cohérence optique et les taux vitréens de VEGF et de intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) chez les patients diabétiques, ces deux cytokines étant fortement associées à l'œdème maculaire [23].

5. Physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique (OMD)

La pathogénie de l'OMD est complexe et fait intervenir de multiples mécanismes intriqués. L'hyperglycémie chronique est le principal facteur à l'origine de l'OMD.

En situation d'hyperglycémie chronique, quatre voies biochimiques principales sont activées :

- La cascade des polyols ;
- La voie des produits de la glycation ;
- La voie de la protéine kinase C ;
- La voie des hexosamines [24].

Ces voies augmentent le stress oxydatif, l'inflammation, l'hypoxie et la dysfonction vasculaire. Il en résulte l'activation de différents facteurs de croissance et cytokines, tels que le vascular endothelial growth factor (VEGF), les angiopoétines, le tumor necrosis factor (TNF), les interleukines (IL), les métalloprotéinases matricielles (MMP) qui contribuent à la rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) interne et à l'OMD.

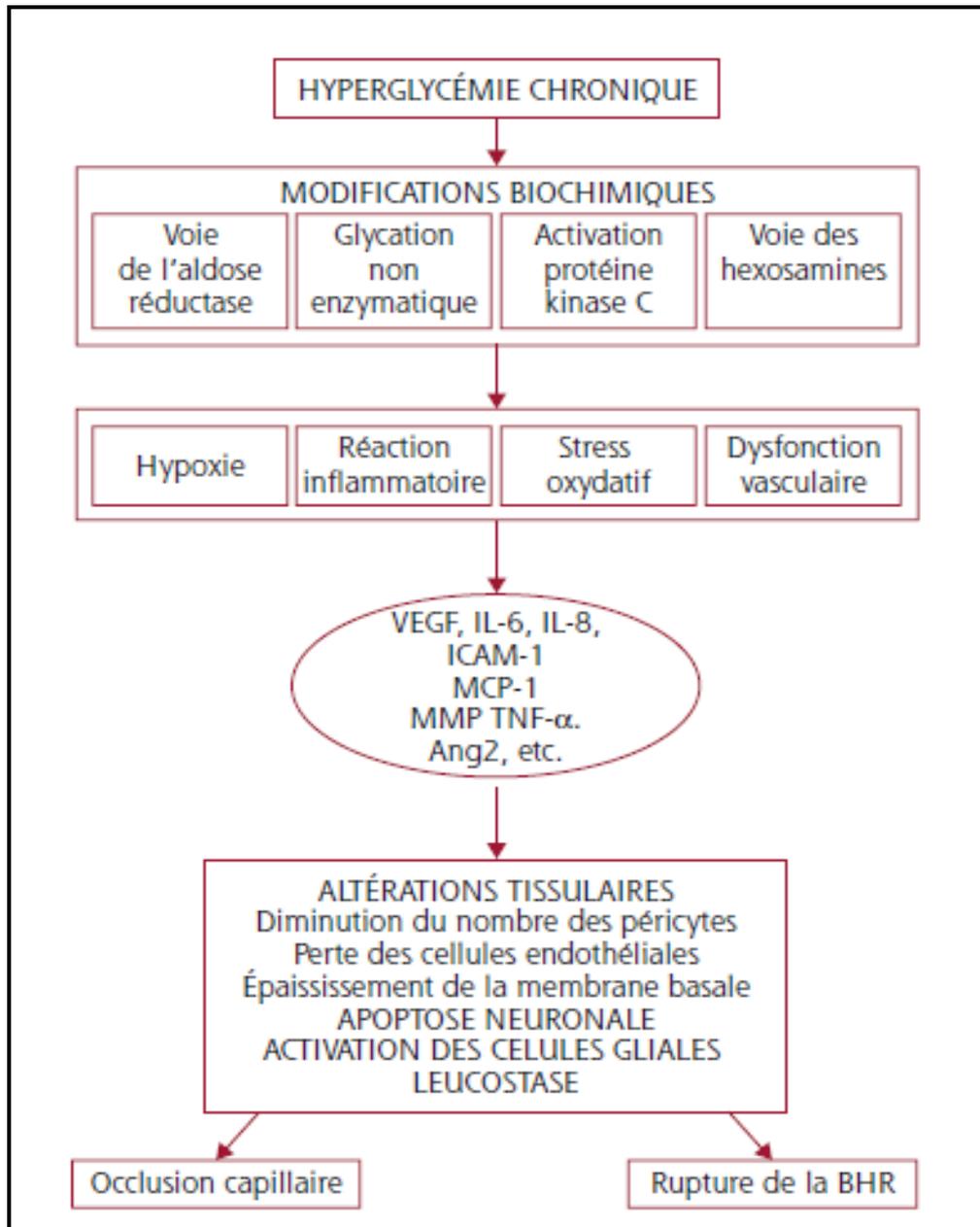


Figure 32. Physiopathologie de l'œdème maculaire du diabétique.

Au cours du diabète, l'hyperglycémie chronique entraîne l'activation de différentes voies biochimiques à l'origine d'un stress oxydatif, d'une réaction inflammatoire, d'une augmentation de l'hypoxie tissulaire et d'une dysfonction endothéliale. Il en résulte la production de VEGF et de différentes cytokines. Cette sécrétion est à l'origine de lésions tissulaires, d'une leucostase accrue, d'une apoptose neuronale et d'une activation des cellules gliales de la rétine. Il en résulte l'occlusion des capillaires rétiens, et la rupture de la barrière hémato-rétinienne responsable de l'OMD.

5.1- Dysfonctionnement de la BHR interne

La BHR interne contrôle les échanges de métabolites et de déchets entre la lumière des capillaires et des vaisseaux rétiniens, et la neuroretine. Elle est principalement constituée par les systèmes de jonction serrée entre les cellules endothéliales adjacentes. Ces jonctions sont composées d'un agrégat complexe de protéines, à la fois transmembranaires et intracellulaires : occludine, protéines zonula occludens (ZO), cadhérine, etc. Les péricytes et les cellules gliales rétiniennes (pied des cellules gliales de Muller et des astrocytes) jouent également un rôle important dans le maintien de la BHR interne.

L'altération de la BHR interne survient précocement au cours du diabète, avant même l'apparition de signes cliniques de rétinopathie diabétique (RD).

Elle est caractérisée par une perte de péricytes, un épaissement de la membrane basale des capillaires rétiniens et une diminution du nombre des cellules endothéliales.

Ces lésions tissulaires sont la conséquence des différentes modifications biochimiques induites par l'hyperglycémie chronique [25]. Il en résulte une hyperperméabilité diffuse qui contribue à l'aggravation de la RD. Les mécanismes responsables de cette hyperperméabilité sont multiples.

a) Augmentation du flux paracellulaire

Au cours du diabète, le passage de flux des capillaires rétiniens vers le tissu rétinien se fait principalement par passage paracellulaire à travers les systèmes de jonction altérés sous l'effet du VEGF et de différentes cytokines inflammatoires. En effet, une désorganisation des complexes protéiques a été observée au niveau des systèmes de jonction des cellules endothéliales rétiniennes avec une diminution du taux d'occludines et de cadhérines, entraînant une augmentation de la perméabilité rétinienne [26].

Cette hyperperméabilité rétinienne résulte, en grande partie, de l'action du VEGF sur les protéines des jonctions serrées des cellules endothéliales rétiniennes [27].

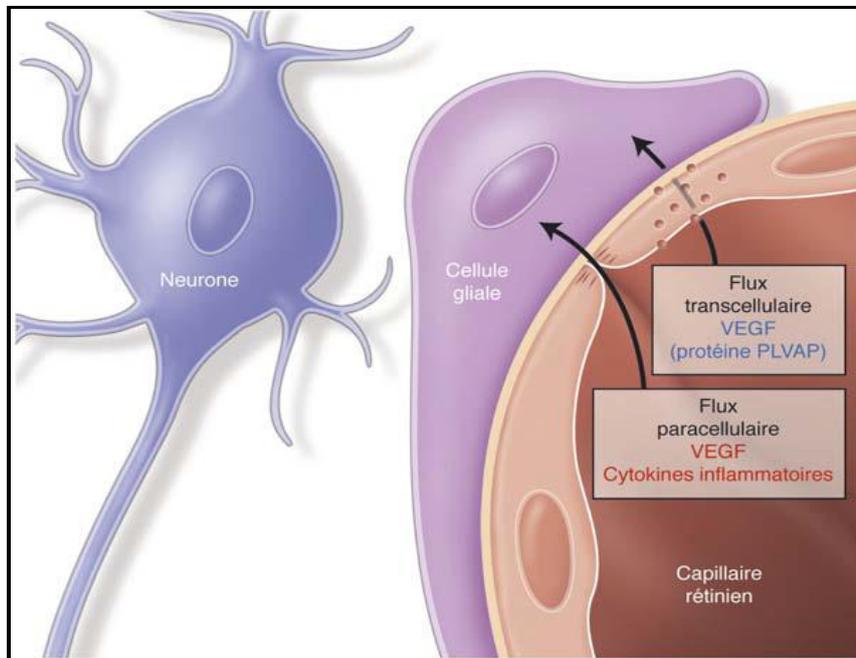


Figure 33. Voies de passage du flux des capillaires rétiniens vers le tissu rétinien [24].

b) Augmentation du flux transcellulaire sous l'effet du VEGF [41]

L'augmentation de la perméabilité rétinienne résulterait également de l'augmentation du transport transcellulaire à travers la cellule endothéliale, par transcytose de vésicules de caveoline, sous l'effet du VEGF [24]. Celle-ci permet de transporter des protéines de grande taille, avec un haut pouvoir osmotique, du pôle apical de la cellule vers son pôle basal. Une protéine a été identifiée comme favorisant le passage transcellulaire : la protéine plasmalemma vesicle associated protein (PLVAP) qui n'est exprimée, au niveau de la cellule endothéliale rétinienne, qu'en cas de rupture de la BHR interne. Son activité est associée à l'expression du VEGF : il semble que PLVAP joue un rôle clé dans la régulation de la perméabilité transcellulaire induite par le VEGF [29].

c) Altération du complexe neuro-vasculaire

De récents travaux suggèrent qu'une altération du complexe neurovasculaire de la rétine interviendrait précocement dans la pathogénie de l'OM [30].

Le complexe neuro-vasculaire est constitué des neurones, des cellules gliales (incluant astrocytes, cellules gliales de Muller (CGM) et microglie), des cellules endothéliales et des péricytes.

Cette organisation est caractérisée par un contact physique intime et des interactions fonctionnelles entre ses différentes composantes. Ainsi, astrocytes, CGM, et péricytes coopèrent pour constituer les différents composants de la BHR interne permettant le maintien de son étanchéité. L'intégrité anatomique et fonctionnelle de ce complexe est donc indispensable au bon fonctionnement de cette barrière.

Or, si la RD a été longtemps considérée comme une pathologie primitivement micro vasculaire, il est maintenant admis qu'il existe une atteinte neuronale (apoptose des cellules ganglionnaires) et une activation précoce des cellules gliales de la rétine, notamment des cellules de Muller, qui affectent le bon fonctionnement de la BHR interne au cours de la rétinopathie diabétique [31].

La chronologie des événements n'est néanmoins pas claire, et il existe deux hypothèses : rupture initiale de la BHR interne entraînant une modification de la composition des liquides extracellulaires source d'atteinte neuronale ou, à contrario, apoptose neuronale initiale induite par l'hyperglycémie chronique, à l'origine de la rupture de la BHR interne [24].

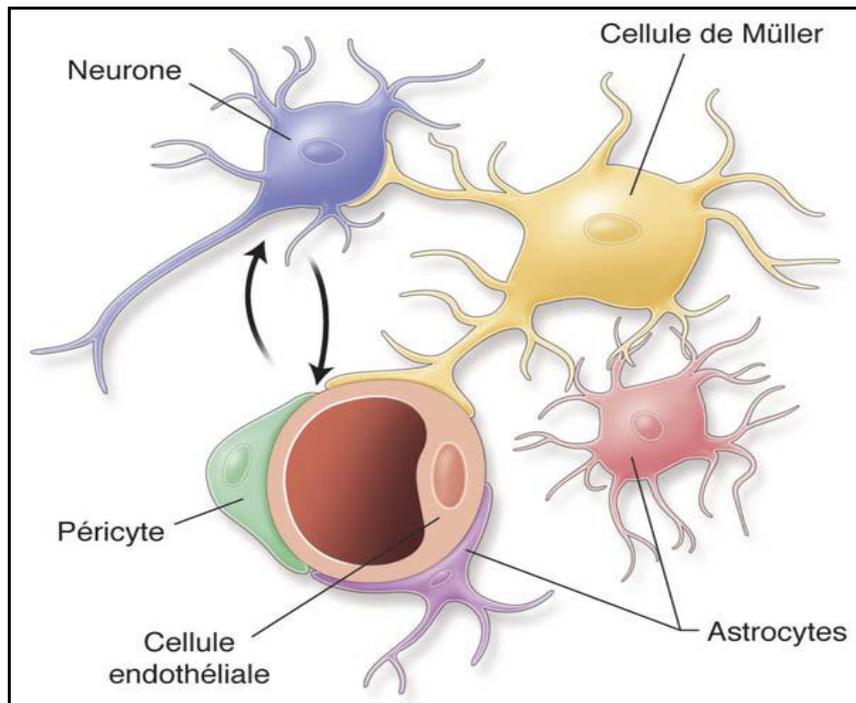


Figure 34. Complexe neurovasculaire de la rétine [24].

5.2- Altération des mécanismes de réabsorption

Dans les conditions normales, l'eau qui s'accumule dans le tissu rétinien est éliminée en permanence par l'épithélium pigmentaire (EP) qui déshydrate l'espace sous-rétinien et par les CGM qui déshydratent la rétine interne [24]. Les CGM permettent l'élimination aqueuse du milieu interstitiel vers les vaisseaux sanguins et le vitré. L'absorption et l'élimination des fluides par les CGM sont assurées par des canaux aqueux aquaporines 4 (AQP4) et potassiques Kir4.1

Le développement d'un OM résulte d'un déséquilibre entre le flux de liquide entrant dans le parenchyme rétinien à travers les parois des vaisseaux devenus perméables, et l'insuffisance de résorption par l'EP et les CGM. En cas d'OM, l'accumulation de fluide s'effectue généralement dans l'espace extracellulaire, comme cela est suggéré par la fuite de fluorescéine durant l'angiographie, mais il existerait également une accumulation de liquide intracellulaire, au sein des cellules de Muller [32].

En effet, les mécanismes de résorption semblent être altérés au cours du diabète. Il existerait une délocalisation des canaux aqueux et potassiques des CGM, ne permettant plus l'élimination d'eau et de potassium intracellulaire vers les vaisseaux rétiens et le vitré, et entraînant leur ballonnisation.

Il existerait également une altération de la BHR externe au cours du diabète [33]. L'élimination des liquides par l'EP fait intervenir des aquaporines et des pompes Na^+/K^+ ; or, une modification de l'expression de ces deux éléments a été décrite au cours du diabète [34]. Il existerait également une diminution de l'occludine dans les cellules de l'EPR et dans la membrane limitante externe (MLE).

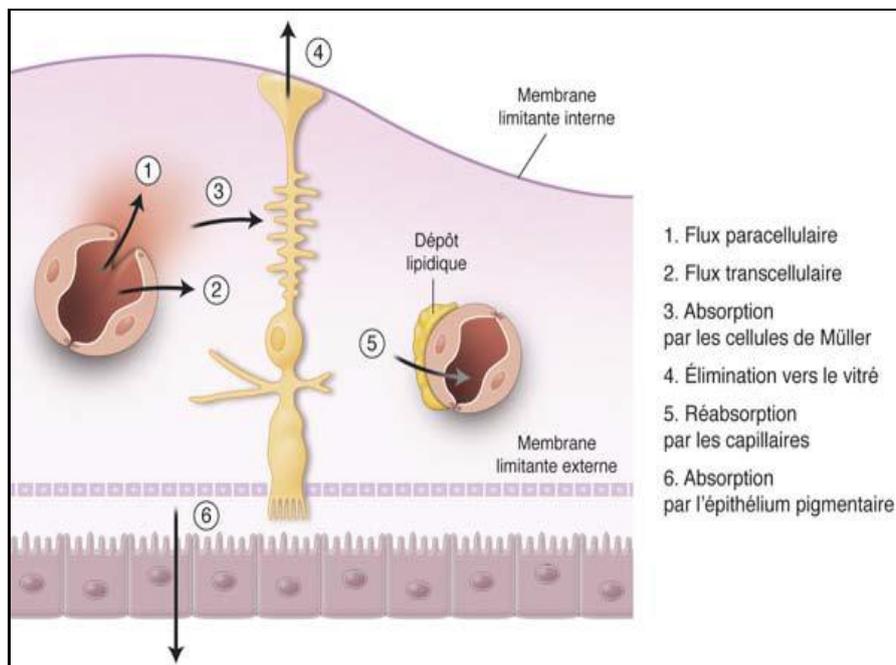


Figure 35. Mécanismes de déshydratation de la rétine.

5.3- Aggravation par les facteurs systémiques

Les facteurs systémiques induisant soit une augmentation de la pression hydrostatique – comme l'HTA ou la surcharge du fluide intra vasculaire (insuffisance cardiaque ou rénale), soit une diminution de la pression oncotique (hypo albuminémie) pourraient aggraver l'OMD et doivent être traités activement.

Facteurs pouvant aggraver l'œdème maculaire diabétique

- **Facteurs systémiques :**
 - Hypertension artérielle
 - Facteurs à l'origine d'une surcharge volémique (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, hypo albuminémie)
 - Apnée du sommeil.
- **Facteurs mécaniques :**
 - Traction vitréo-maculaire
 - Membrane épirétinienne.

II. DISCUSSION DES RESULTATS

1. L'analyse épidémiologique :

1.1. Incidence et prévalence

La rétinopathie diabétique représente, après les dégénérescences maculaires liées à l'âge, la 2ème cause de cécité légale dans les pays industrialisés. La principale cause de malvoyance chez les diabétiques de type 1 est représentée par les complications de la rétinopathie diabétique proliférante, tandis que, chez les diabétiques de type 2, la principale cause de malvoyance est l'œdème maculaire. La baisse d'acuité visuelle atteint environ 10% de la population diabétique.

L'œdème maculaire diabétique représente la principale cause de malvoyance au cours de la rétinopathie diabétique [35].

Les principales données épidémiologiques concernant la maculopathie diabétique proviennent d'études à base communautaire réalisées en Europe et aux Etats-Unis, la plus importante d'entre elles étant la Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) menée par Klein et al. [36–37].

La prévalence de l'œdème maculaire est essentiellement liée à la durée du diabète :

- Chez les diabétiques à début précoce, la prévalence de l'œdème maculaire est de 0% dans les 5 premières années du diabète, de 3% après 10 ans et atteint 29% après 20 ans de diabète.
- Chez les diabétiques à début tardif, elle est de 3% après 5 ans d'évolution du diabète et atteint 28% après 20 ans de diabète, dans ce groupe, l'œdème maculaire est plus fréquent chez les diabétiques traités par insuline (15%) que chez les diabétiques traités par hypoglycémifiants oraux (4%).

La prévalence de l'œdème maculaire augmente également avec la sévérité de la rétinopathie diabétique : 2% (diabète précoce) à 6% (diabète tardif) en cas de rétinopathie diabétique non proliférantes, 20 à 63% en cas de rétinopathie diabétique préproliférante, 70 à 74% en cas de rétinopathie diabétique proliférante.

L'incidence de l'œdème maculaire à 4 ans et à 10 ans est plus élevée chez les diabétiques à début précoce (8,2 et 20,1% respectivement) et chez les diabétiques à début tardif traités par insuline (8,4 et 25%), que chez les patients traités par hypoglycémifiants oraux (2,9 et 13,9%) (Tableau I).

Tableau I. Incidence de l'œdème maculaire diabétique à 4ans et à 10ans selon le rapport de la WESDR et le type de diabète [36]

	Incidence de l'OM à 4 ans	Incidence de l'OM à 10 ans
	Klein et al. (1989)	Klein et al. (1995)
DID	8.2%	20.1%
DNID insulino-traité	8.4%	25%
DNID sous hypoglycémifiants oraux	2.9%	13.9%

1.2. L'âge :

L'âge moyen de notre série était 60 ans avec des extrêmes allant de 46 ans à 70 ans.

L'étude menée par Jeddi Blouza [38] a trouvé une incidence de l'OMD plus élevée chez les patients diabétiques d'âge avancé (≥ 55 ans) par rapport à ceux d'âge inférieur.

En revanche, chez les patients diabétiques à début tardif, il n'y avait pas de relation significative entre la survenue d'un œdème maculaire et l'âge du patient à l'examen initial selon l'étude de Varma 2009 [41].

Ces résultats montrent que l'âge de survenue de l'OM peut être précoce comme il peut être tardif.

Tableau II. L'âge moyen d'apparition de l'OMD selon les séries.

Auteurs	Age moyen (ans)
A. JEDDI BLOUZA 2005 [38]	55 ans
RAJIV RAMAN, 2009 [39]	57 ans
Dedov (2009) [40]	31 ans
ROHIT VARMA, 2009 [41]	56 ans
FLAVIO E.2011 [42]	49 ans
FRANCESCO SEMERARO 2011 [43]	61 ans
TAKAHIRO HORII,2012 [44]	65 ans
Deborah A. Askew 2012 [45]	60 ans
NOTRE SERIE	60 ans

1.3. Le sexe :

On note une légère prédominance masculine des patients atteints d'OMD dans notre étude avec 31 hommes et 29 femmes et donc un sexe ratio $H/F = 1.06$ ce qui rejoint la plupart des études.

Tableau III. Le sex-ratio selon les séries

Auteurs	Sexe ratio
A. JEDDI BLOUZA 2005 [38]	1.12
RAJIV RAMAN 2009 [39]	1.1
LLOYD PAUL AIELLO 2010 [28]	1.01
RONALD KLEIN 2009 [51]	1.32
FLAVIO E. 2011 [42]	0.96
PEDRO ROMERO-AROCA 2011[48]	1.12
Notre série	1.06

1.4. Les antécédents :

1.4.1. Le type de diabète :

Dans notre étude, La répartition selon le type du diabète montre une prédominance du type 2 avec 55 cas (91%) par rapport au type 1 avec 05 cas (09 %), Ce qui rejoint les études de Francesco Semeraro [43] et A. Jeddi Blouza et coll. [38] qui trouvent une augmentation de la survenue l'OM chez les diabétiques de type 2.

En revanche l'étude de Pinar Altiaylik Ozer [46] n'a pas trouvé de différence entre le type de diabète et la survenue d'un OM.

Le pourcentage des patients diabétiques de type 2 insulino-traités est plus élevé chez les patients avec OMD. Ces résultats pourraient s'expliquer soit par le long passé de diabète décompensé et déséquilibré des patients ayant nécessité de l'insuline, soit par le rôle aggravant de l'insulinothérapie.

En effet, notre étude et celle du Jeddi Blouza et coll [38] et Francesco Semeraro [43] trouvent une augmentation de l'OM chez les diabétiques de type 2. Cependant, tous les autres auteurs ont noté que l'OM survient plus fréquemment chez les diabétiques de type 2 insulino-traités et chez les diabétiques de type 1 que chez les diabétiques de type 2 traités par ADO [46-47]. Cette différence peut être facilement attribuable à un biais de recrutement (recrutement de plus de diabétiques de type 2 que de type 1).

Tableau IV. Comparaison des séries selon le type de diabète.

Etude	Durée	Type I	Type II	
			Insuline	ADO
Francesco Semeraro 2011 [43]	-	10%	4%	74%
John Conrath [47]	Jusqu'à 10 ans	30%	24%	10%
	Après 10 ans	20%	26%	14%
A. Jeddi Blouza et coll. [38]		16%	26%	58%
Pinar Altiaylik Ozer 2009 [46]	-	42%		22%
Notre étude	-	9%	47%	44%

1.4.2. L'ancienneté du diabète :

La plupart des auteurs rapportent que parmi les facteurs de risque les plus importants qui s'associent au développement de l'OMD est la durée d'évolution du diabète [38–46–47].

En effet, la WESDR, Pinar Altiaylik Ozer [46], Pedro Romero–Aroca [48] et JOHANNA SEDDON [49] ont noté une corrélation significative entre l'incidence de l'œdème maculaire et la durée de l'évolution du diabète.

L'étude de Varma a trouvé que plus la durée de diabète augmente plus le risque d'OM augmente [41].

Dans notre étude, nous avons trouvé que la durée d'évolution du diabète dépasse les 13 ans, plus elle augmente plus le risque de développer l'œdème maculaire diabétique augmente.

1.4.3. Les facteurs de risque associés :

Malgré les différentes alternatives thérapeutiques dont nous disposons actuellement pour traiter l'œdème maculaire diabétique, l'équilibration des facteurs systémiques garde tout son intérêt devant une baisse de l'acuité visuelle (BAV) secondaire à un œdème maculaire diabétique. Plusieurs études ont montré l'intérêt de la régulation des facteurs de risques systémiques dans la réduction de la progression de l'œdème maculaire diabétique. En effet, devant une BAV modérée et un œdème peu sévère, le contrôle des facteurs systémiques peut être suffisant au rétablissement de l'acuité visuelle.

Dans les cas où un traitement spécifique de l'œdème maculaire est envisagé d'emblée, celui-ci est toujours associé à un contrôle de ces facteurs de risque.

- Les facteurs de risques systémiques modifiables impliqués dans l'apparition et la progression de l'OMD sont :
 - L'équilibre glycémique et l'hypertension artérielle principalement.

- Le déséquilibre lipidique, la néphropathie, l'anémie, l'apnée du sommeil, les glitazones et la grossesse, qui jouent un rôle plus modeste.
- Les facteurs de risque non modifiables sont :
 - La durée d'évolution du diabète
 - La résistance à l'insuline
 - La prédisposition génétique.

Plusieurs études ont montré que l'équilibration des facteurs systémiques permet de contrôler l'œdème maculaire diabétique.

a) HTA :

Le rôle de l'hypertension artérielle dans la genèse de l'OMD n'est pas clair et les résultats des diverses études restent contradictoires [38- 41-39].

A noter, qu'aucune association significative entre l'hypertension artérielle et la survenue d'OMD n'a été retrouvée pour les patients dont le diabète a débuté précocement dans les études de Zander et al. [37] de Ndoye Roth et al [50], de même Rajiv Raman et Sankara et al n'ont pas trouvé de différence entre OM et HTA.

En revanche, Pinar Altiaylik Ozer [46] a trouvé que plus de 55% des patients ayant un OM ont forcément un problème d'HTA ainsi que les auteurs de la wesconsin epidemiology study of diabetic retinopathy (WESDR) (Ronald Klein et al) [51] ont retrouvé une association entre l'hypertension artérielle et l'OM.

De même l'étude JOHANNA SEDDON [49] a trouvé que la survenue de l'OMD est liée à la présence d'HTA comme étant un facteur de risque important.

Dans notre étude, La répartition selon la présence ou l'absence d'HTA montre la présence de 38 patients hyper-tendus soit 64% avec 22 patients normo-tendus soit 36% ce qui rejoint les résultats des études de Pinar Altiaylik Ozer et la WESDR, donc on peut dire qu'il existe une corrélation entre l'HTA et la survenue de l'OMD.

b) Le déséquilibre glycémique :

Le déséquilibre glycémique était associé au développement de l'OMD dans certaines études [52–53].

L'hyperglycémie chronique jouerait également un rôle important dans la survenue de l'œdème maculaire.

Le taux d'HbA1c était également un facteur de risque dans la survenue de l'OMD. En effet, Le rôle de l'hyperglycémie a été démontré par la WESDR qui avait mis en évidence qu'un taux d'HbA1C plus élevé en début d'étude s'associait à long terme à une incidence élevée d'œdème maculaire.

Favard et al. [54] avait rapporté qu'une réduction rapide de 2 % de l'HbA1c en 3 mois entraînait un œdème maculaire dans 75 % des cas.

Des études récentes (American Diabetes Association, 2010b, Francesco Semeraro [43], Flavio E. Hirai [42]) ont montré qu'il y a absolument une relation étroite entre le déséquilibre glycémique et la survenue de l'OMD.

Dans notre étude, La majorité de nos malades (44 patients soit 74%) étaient déséquilibré sur le plan glycémique avec une hémoglobine glyquée moyenne de 9.3%.

c) La dyslipidémie :

Le rôle de la dyslipidémie dans l'œdème maculaire diabétique est diversement apprécié dans la littérature. Sans que l'on puisse en retirer un consensus, les dyslipidémies au sens large (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie) semblent être un facteur aggravant, en tout cas concernant la présence d'exsudats lipidiques.

On note la présence d'un lien entre l'hypercholestérolémie totale et la sévérité des exsudats lipidiques maculaires qui a été souligné par certains auteurs [53].

Des études observationnelles [Miljanovic B/Raman R] ont montré que la dyslipidémie pourrait augmenter le risque de RD, en particulier l'œdème maculaire diabétique [55] et des exsudats durs [39] et la preuve a été mise en place pour prouver

l'efficacité du traitement hypolipémiant dans l'amélioration de la progression de la RD et la survenue d'OMD [39–56].

De même l'étude de JOHANNA SEDDON 2012 [49] a noté l'existence d'une forte relation entre la dyslipidémie et l'OMD.

Dans notre étude, La dyslipidémie est retrouvée chez 25 patients soit 41%. Donc il semble être un facteur de risque dans le développement de l'œdème maculaire.

d) La protéinurie :

Le rôle de la protéinurie dans la genèse de l'OMD reste toujours un sujet de discussion vu que les résultats des diverses études faites ont été contradictoires [37–38–46–50].

Les études récentes de 2012 [44–45–49] de TAKAHIRO, ASKew et Johanna Seddon ont montré que la présence d'une protéinurie positive est un facteur de risque important de survenue d'OMD.

Dans notre étude La protéinurie a été notée dans 35% des cas.

e) Les autres FDR associés :

Des études ont également souligné le rôle favorisant de la photocoagulation panrétinienne dans l'apparition et/ou l'aggravation de l'OM.

Enfin, La chirurgie de la cataracte, pourvoyeuse d'inflammation par rupture de la BHR, augmenterait le risque d'œdème maculaire postopératoire, surtout chez les diabétiques présentant déjà une rétinopathie diabétique, même minime. L'aggravation de l'œdème maculaire apparaît en général vers la 6ème semaine postopératoire.

2.L'analyse clinique :

2.1- La fonction visuelle [57] :

L'acuité visuelle (AV) est l'élément principal permettant d'évaluer le retentissement d'une atteinte maculaire et l'efficacité d'une thérapeutique. Elle doit être évaluée avec la meilleure correction possible.

La mesure de l'acuité visuelle (AV) est un élément clé de l'examen ophtalmologique. Bien que subjective, elle rentre en compte dans de nombreuses prises en charge thérapeutiques. Dans ces situations, l'AV doit toujours être évaluée avec la meilleure correction optique après avoir fait une réfraction.

La baisse d'acuité visuelle et les métamorphopsies constituent le classique syndrome maculaire. Trois éléments sont essentiels à rechercher à l'interrogatoire en présence d'une altération de la vision due à un œdème maculaire : le caractère uni- ou bilatéral de l'atteinte ; la vitesse de progression de l'altération visuelle ; les symptômes associés.

a) Métamorphopsies :

Les métamorphopsies sont caractérisées par la perception de déformations des lignes et des objets dans le champ visuel central.

Elles sont plus ou moins sévères et peuvent parfois entraîner une gêne disproportionnée à la lecture de près et être invalidantes malgré une relative conservation de l'acuité visuelle de loin.

En fait, elles sont particulièrement ressenties et d'autant plus pénibles que l'acuité visuelle est encore bonne.

En pratique courante, l'examen des métamorphopsies repose sur l'interrogatoire et des tests relativement subjectifs comme la lecture de près, et l'examen à la grille d'Amsler (figure 33) qui donne également une idée assez précise du degré des déformations et de l'étendue de la zone déformée par rapport au point

de fixation. Différentes techniques ont été développées pour mesurer de façon objective les métamorphopsies mais elles ne sont pas utilisées en pratique courante. Ainsi, le périmètre par hyperacuité préférentielle (PHP), plus sensible que le test d'Amsler, pourrait améliorer la détection précoce des métamorphopsies accompagnant un œdème maculaire récidivant.

b) Scotome central :

Le scotome central relatif correspond à une sensation d'opacité plus ou moins dense et étendue qui se projette dans le champ de vision central du patient.

Une tache grise ou colorée, relativement large, fixe, et au travers de laquelle les détails sont attendus, assombris ou flous, s'accompagnant d'une baisse d'acuité visuelle et éventuellement de métamorphopsies.

L'étendue du scotome peut être documentée qualitativement avec une grille d'Amsler en gardant à l'esprit le caractère approximatif de cette évaluation lié à l'instabilité de la fixation et au processus cortical de complétion.

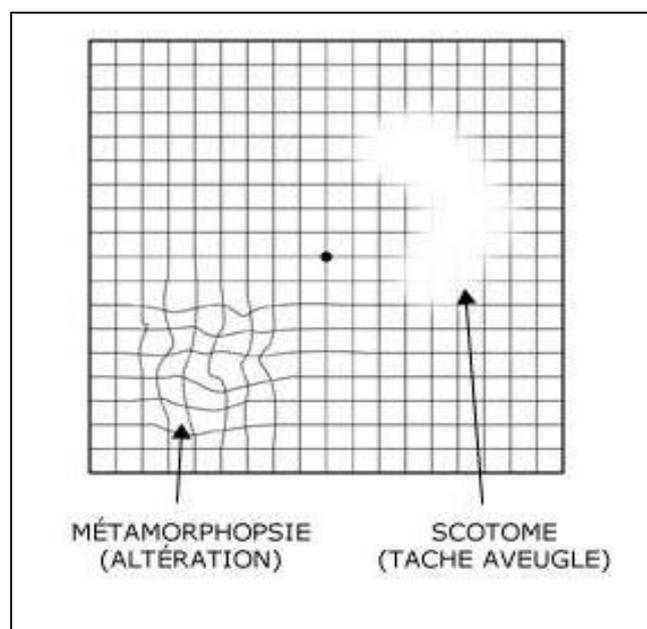


Figure 36. Grille d'Amsler objectivant des métamorphopsies et scotome.

Dans notre étude, la MAVC moyenne initiale selon ETDRS était 12.64 L avec 82% des cas qui ont une AV < 15 L et 18% des patients ont une AV > 15 L.

L'étude de OUISSAL RADOUANE [128] a trouvé selon l'échelle de Snellen que 54% des cas ont une AV < 1/10 et 29% des cas ont une AV 1-3/10 et 17% ont une AV > 3/10.

2.2- L'examen du segment antérieur [58] :

L'examen clinique passe souvent au deuxième plan dans l'analyse d'un œdème maculaire.

Il garde pourtant tout son intérêt pour rechercher des complications associées à l'œdème maculaire, pouvant participer à une baisse d'acuité visuelle ou à la physiopathologie de ces œdèmes.

On recherchera plus précisément :

- Un syndrome sec avec une kératite superficielle, surtout chez les patients diabétiques ;
- Une inflammation (Tyndall) a minima orientant vers une cause inflammatoire de l'œdème ;
- Une cataracte participant à la baisse d'acuité visuelle ;
- Une rubéose irienne ;
- Des séquelles de chirurgie de cataracte avec complications ;
- Rupture capsulaire, vitré en chambre antérieure, des lésions iriennes ;
- Un implant mal centré ou une opacification capsulaire postérieure.

Dans notre série, l'examen du segment antérieur de nos patients a objectivé une cataracte chez 7 patients, une pseudophakie chez 20 patients, une hypertension oculaire chez 7 patients mis sous traitement médical et une rubéose irienne sans hypertension chez 3 malades.

2.3- Examen clinique au biomicroscope du fond d'œil :

L'examen biomicroscopique permet une analyse stéréoscopique de la macula et la visualisation directe d'un épaissement rétinien s'il est présent.

La visualisation de logettes intrarétiniennes (figure 38) est caractéristique d'un œdème maculaire cystoïde.

Le diagnostic de l'œdème maculaire est essentiellement clinique par la mise en évidence d'un épaissement rétinien (figure 39), situé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula (définition ETDRS), qui se traduit indirectement par une perte du reflet fovéolaire.

Lorsque l'épaississement est modéré, on peut s'aider de verre de contact, type Verre Centralis Direct de Volk qui donne un effet stéréoscopique et permet de voir le bombement de la ligne de profil antérieure (figure 37).

Lorsqu'il est plus important, les logettes cystoïdes sont visibles en rétro-illumination. Cependant, dans 5 à 10 % des cas, le diagnostic ne peut être affirmé cliniquement du fait d'un épaissement rétinien discret. En effet, seuls les épaissements rétiens d'au moins 1,6 fois la normale sont dépistés et la quantification reste subjective et peu sensible. De plus, la biomicroscopie stéréoscopique ne reflète pas les différentes couches rétiennes concernées par l'épaississement rétinien.

On peut coupler à l'examen clinique des photographies couleur stéréoscopiques de la macula qui sont utiles pour préciser l'extension et la localisation de l'œdème par rapport à la macula, mais en pratique elles sont utiles surtout en recherche clinique.

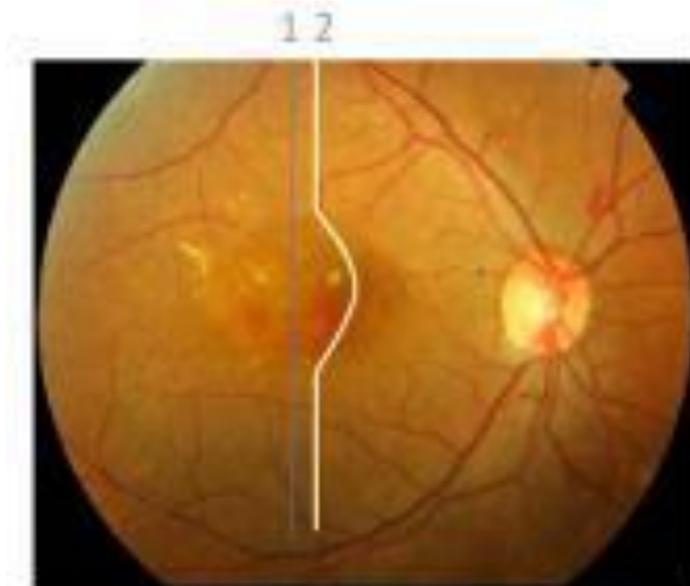


Figure 37. Image du FO montrant le bombement de la ligne de profil antérieure
(1 : ligne de profil postérieure ; 2 : ligne de profil antérieure)

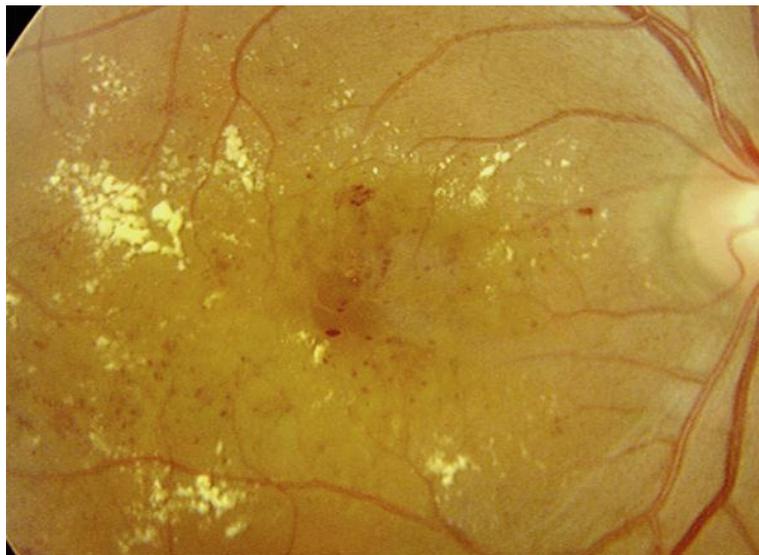


Figure 38. Image du FO montrant un Œdème maculaire cystoïde.
(Rapport SFO 2016)

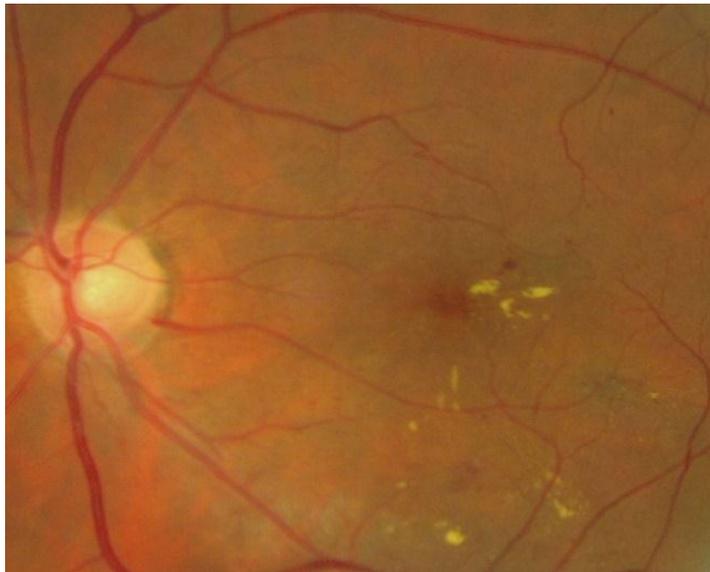


Figure 39. Image du FO montrant un Œdème maculaire focal associé à un faible épaissement rétinien. (Rapport SFO 2016)

Les études de WESDR ont montré que l'incidence de l'œdème maculaire augmente de façon significative avec la sévérité de la rétinopathie diabétique.

Plusieurs études [51,52] menées ont abouti à des résultats superposables qui montrent l'existence d'une forte association entre la sévérité de la RD et l'OMD avec une prévalence de la RD d'environ 28,7% comprenant 9% RDP et 17% d'œdème maculaire.

Dans notre étude, 83% des patients avaient une RDNP objectivée au FO avec 17% des cas de RDP.

Tableau V. Comparaison des séries selon la présence ou non et le type de RD

	Pas de RD	RDNP	RDP
Klein et al.	17.5%	25.4%	–
A. Jeddi Blouza et coll. [38]	–	44.2%	–
OUISSAL RADOUANE [128]	–	100%	–
Notre série	–	83%	17%

3. Étude paraclinique :

3.1– Angiographie à la fluorescéine AGF :

L'angiographie à la fluorescéine constitue un examen clé pour apprécier la dynamique vasculaire de la rétine et la choroïde. Elle permet de mettre en évidence la circulation et la diffusion d'un traceur injecté par voie intraveineuse. La circulation de ce traceur (qui se fait rapidement en une dizaine de secondes) visualise la morphologie du lit vasculaire et la dynamique de la circulation.

L'angiographie en fluorescence a l'avantage de détecter précocement les diffusions de fluorescéine à partir des capillaires maculaires secondaires à la rupture de la BHR.

Elle permet de préciser le caractère focal, diffus ou mixte de l'œdème. Elle visualise aux temps précoces les dilatations capillaires et les zones d'occlusion capillaire 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.

En cas d'OMC, les clichés aux temps tardifs détectent l'accumulation de colorant dans des logettes centrales. Les clichés sans préparation en lumière bleue sont alors utiles dans ce cas précis en montrant un défaut au sein du pigment xanthophylle qui est refoulé par les logettes. Cet aspect est réversible et n'a pas de valeur pronostique particulière. Une logette centrale est parfois visible. Elle est souvent la dernière à se remplir et représente plutôt un facteur pronostique péjoratif. Pour une analyse complète, la réalisation de clichés tardifs à dix minutes ou plus est donc très importante afin de visualiser ces logettes.

Certains ont proposé de quantifier les diffusions par imagerie digitalisée du fond d'œil mais l'importance des diffusions n'est pas toujours corrélée à l'épaississement maculaire ou à la baisse d'acuité visuelle. Dans le même ordre d'idée,

il est possible d'évaluer les diffusions de fluorescéine dans le vitré par fluorométrie, 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.

Il faut noter enfin que l'angiographie à la fluorescéine présente ses propres risques, en particulier le risque allergique sévère.

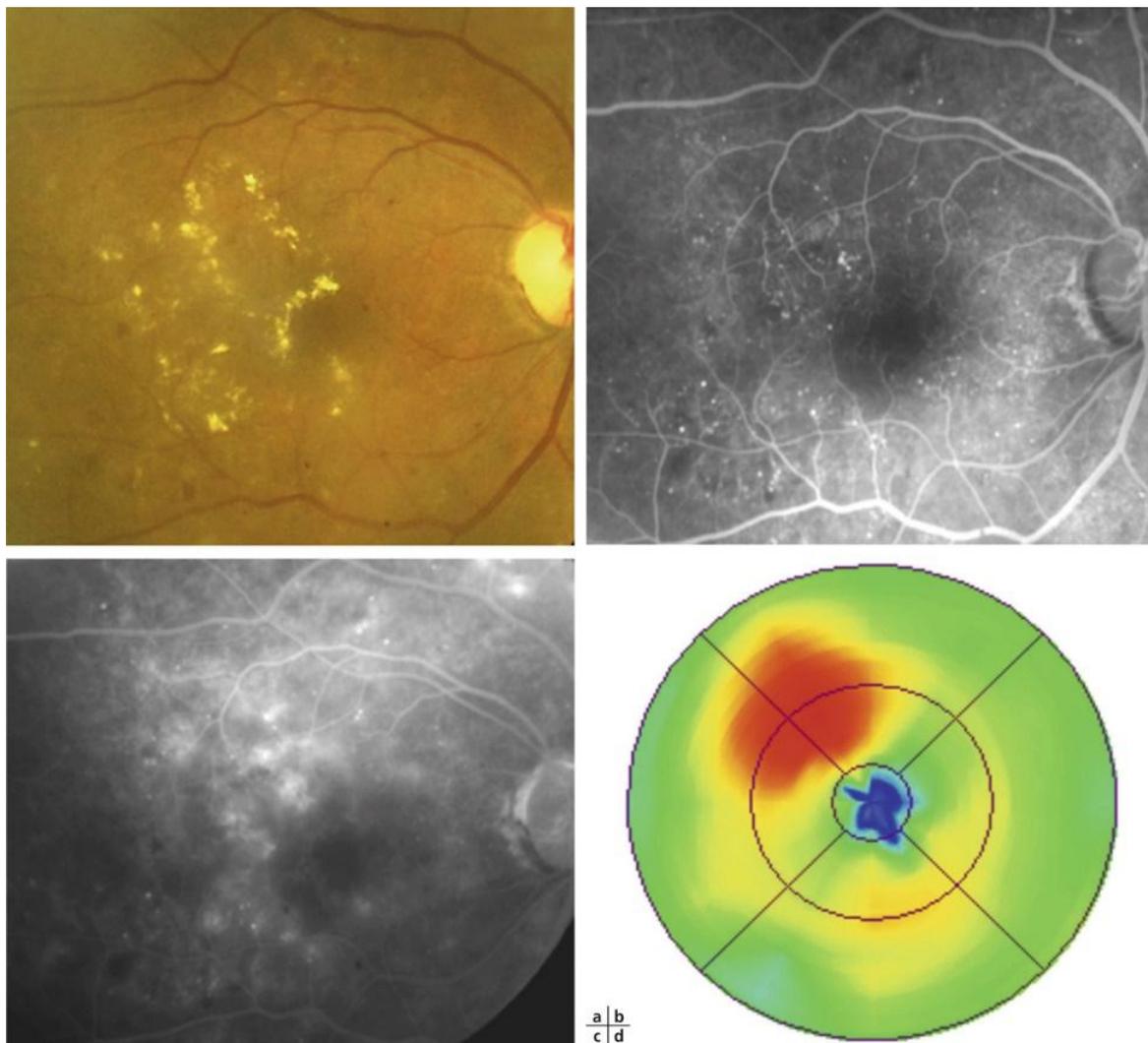


Figure 40. Œdème maculaire focal modéré. (Rapport SFO 2016)

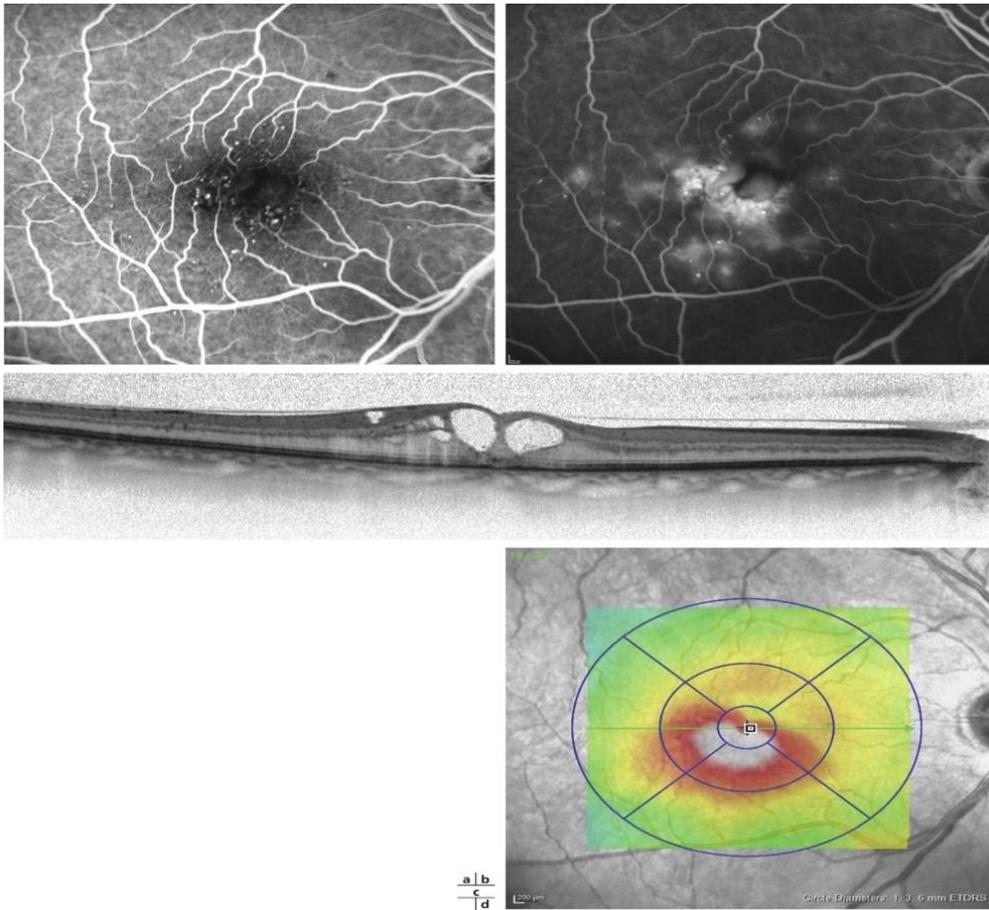


Figure 41. Œdème maculaire cystoïde en « pétales de fleur ».

(Rapport SFO 2016)

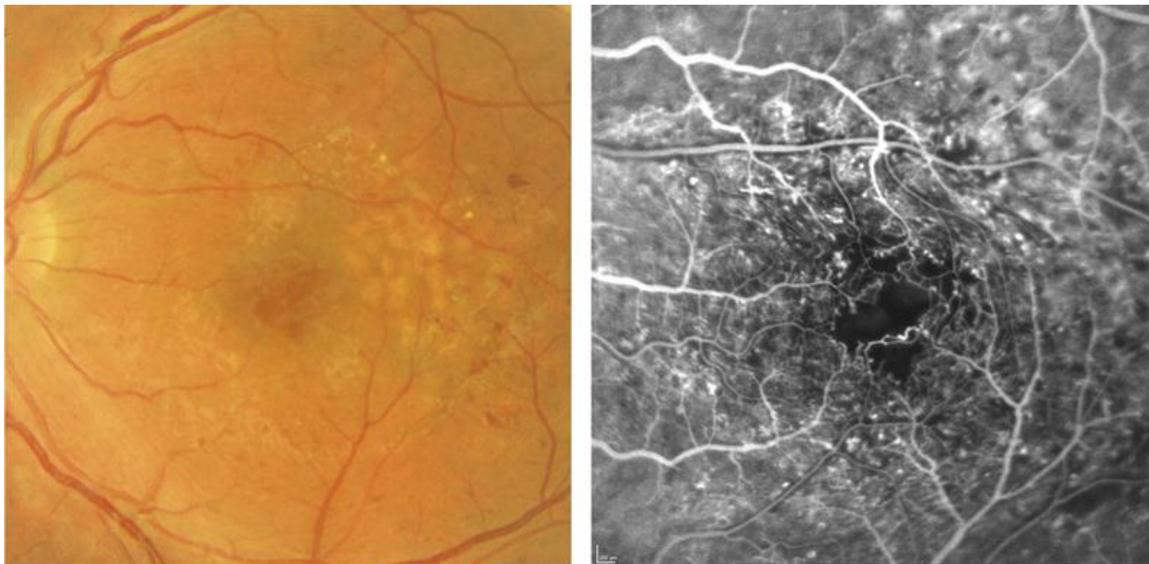


Figure 42. Œdème maculaire diabétique sévère en nids d'abeilles.

(Rapport SFO 2016)

3.2– Tomographie en cohérence optique (OCT) :

L'OCT a un rôle central dans la prise en charge de l'OMD.

C'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 (Figure 43,44,45,46). Elle a révolutionné la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique.

L'intérêt majeur de l'OCT dans la rétinopathie diabétique (RD) est le diagnostic et le suivi de l'évolution de l'OMD. Les SD-OCT ont permis, en plus de la mesure objective de l'épaisseur rétinienne, une analyse fine des différentes structures intrarétiniennes possiblement atteintes au cours de l'OMD. Ils permettent également une analyse précise de la jonction vitréo-maculaire souvent pathologique chez le patient diabétique.

L'OCT est un examen qui permet de :

- Montrer un épaissement rétinien et le quantifier permettant ainsi le suivi après traitement.
- Mettre en évidence les hémorragies et les exsudats qui correspondent à une accumulation de lipoprotéines liée à leur extravasation à travers la paroi altérée des micro-anévrysmes et apparaissent en SD-OCT sous la forme de lésions intrarétiniennes arrondies hyper-réfléctives. Il en résulte un défaut dans la ligne de profil postérieur de la rétine.
- Étudier l'interface vitréo-maculaire à la recherche d'une hyaloïde postérieure, une traction vitréomaculaire, une membrane épirétinienne...
- Étudier la couche des photorécepteurs qui a une corrélation directe avec l'acuité visuelle.
- Classer en fonction du type et la topographie en :
 - Œdème maculaire focal minime, modéré ou sévère,
 - Œdème maculaire diffus cystoïde ou non cystoïde.
 - Œdème maculaire tractionnel.

L'OCT permet également de rechercher les éléments de mauvais pronostic :

- Présence de logette cystoïde surtout de siège central.
- L'augmentation de l'épaisseur rétinienne.
- L'existence d'une composante tractionnelle.
- La présence d'un décollement séreux de la rétine qui est associé à l'OMD dans environ 15 % des cas, et qui apparaît comme un espace optiquement vide, le plus souvent hyporéfléctif, de forme ogivale, situé entre l'épithélium pigmentaire et les couches externes de la rétine.

La détection d'un œdème infraclinique, la surveillance d'un œdème constitué, et la surveillance après traitement de l'œdème ont été révolutionnés par l'OCT. La résolution actuelle est de l'ordre de 5 à 7 microns, et offre des coupes quasi histologiques [59].

L'image obtenue représente une coupe optique de la rétine, avec échelle de pseudocouleurs. Les couleurs sombres (bleu et noir) indiquent des structures de basse réflectivité, alors que les couleurs vives (blanc et rouge) indiquent des structures de haute réflectivité. Le logiciel peut faire une reconstruction avec les moyennes des épaisseurs obtenues, pour réaliser une cartographie maculaire, avec définition de 9 zones (1 centrale (1000 μm), 4 en moyenne périphérie (de 1000 à 3000 μm) et 4 périphériques (de 3000 à 6000 μm). Un codage couleur permet de visualiser l'OMD, qui apparaît en couleurs chaudes (jaune, rouge, blanc). Ces mesures sont précises et reproductibles [60].

L'épaisseur fovéolaire normale mesurée, pour les données normatives en OCT SD cirrus, est 286 μm . On parle d'OMD pour une épaisseur supérieure ou égale à 310 μm . En cas d'OMD, l'OCT montre une augmentation de l'hyporéflectivité des couches externes de la rétine, traduisant l'accumulation de liquide. Les exsudats apparaissent sous forme d'une lésion hyperréfléctive. Dans 15 à 30% des OMD, on peut visualiser un décollement séreux rétinien, non visible en biomicroscopie, dont la pathogénie n'est encore élucidée [59].

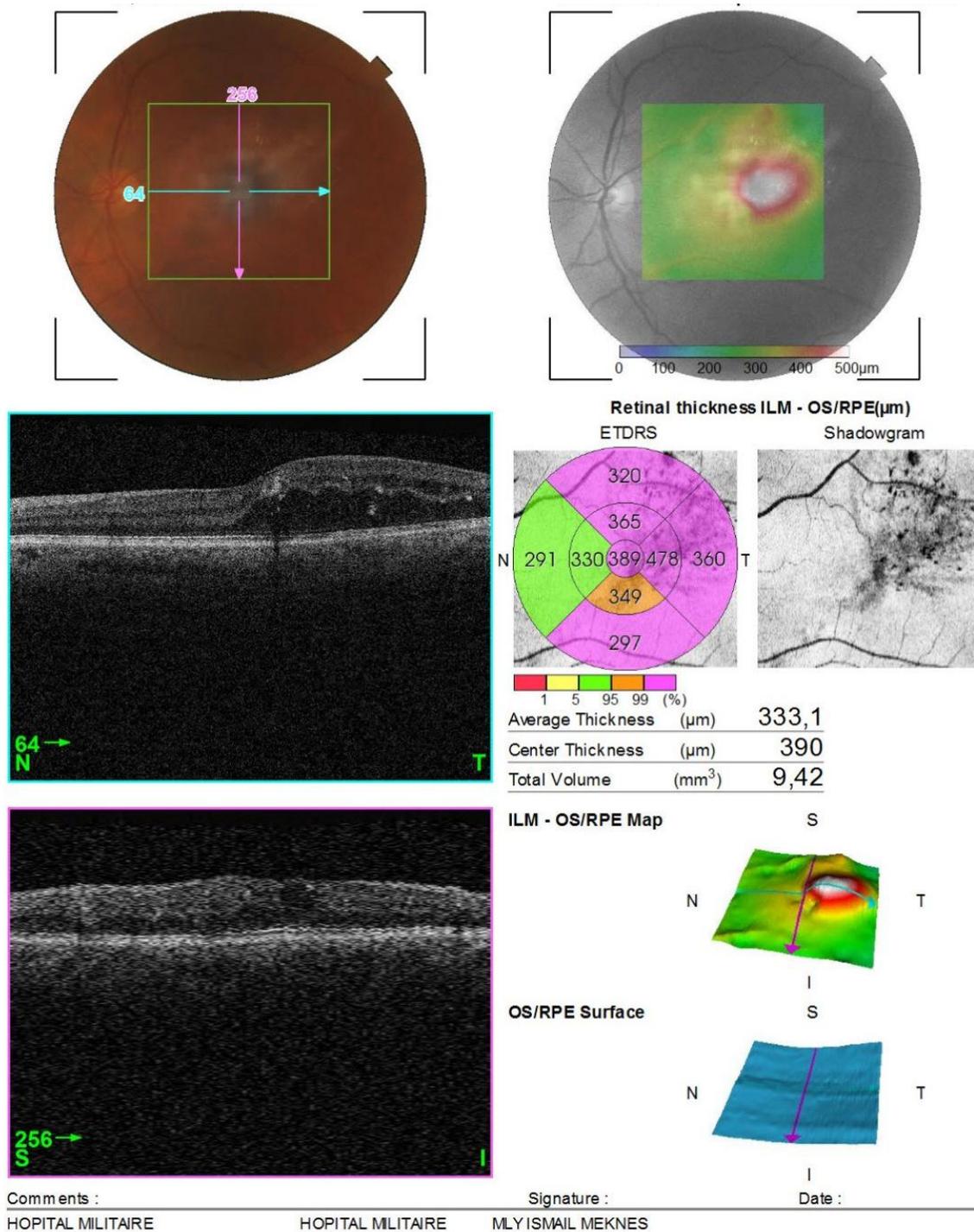


Figure 43. Image OCT du service montrant un OMD focal temporel avec une EMC à 390μm et présence de logettes cystoïdes.

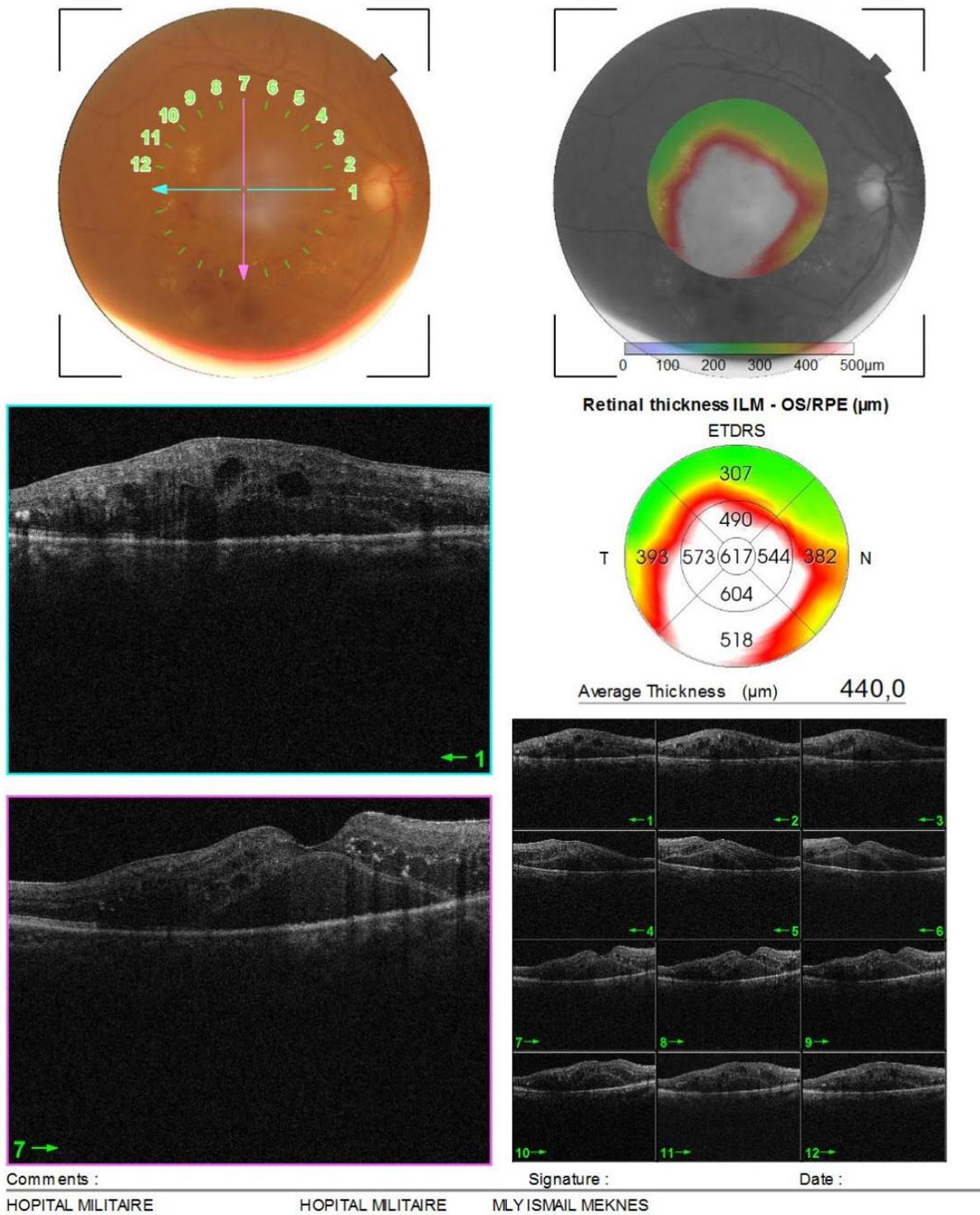


Figure 44. Image OCT du service objectivant un OMD avec un DSR central et une EMC à 617 μm.

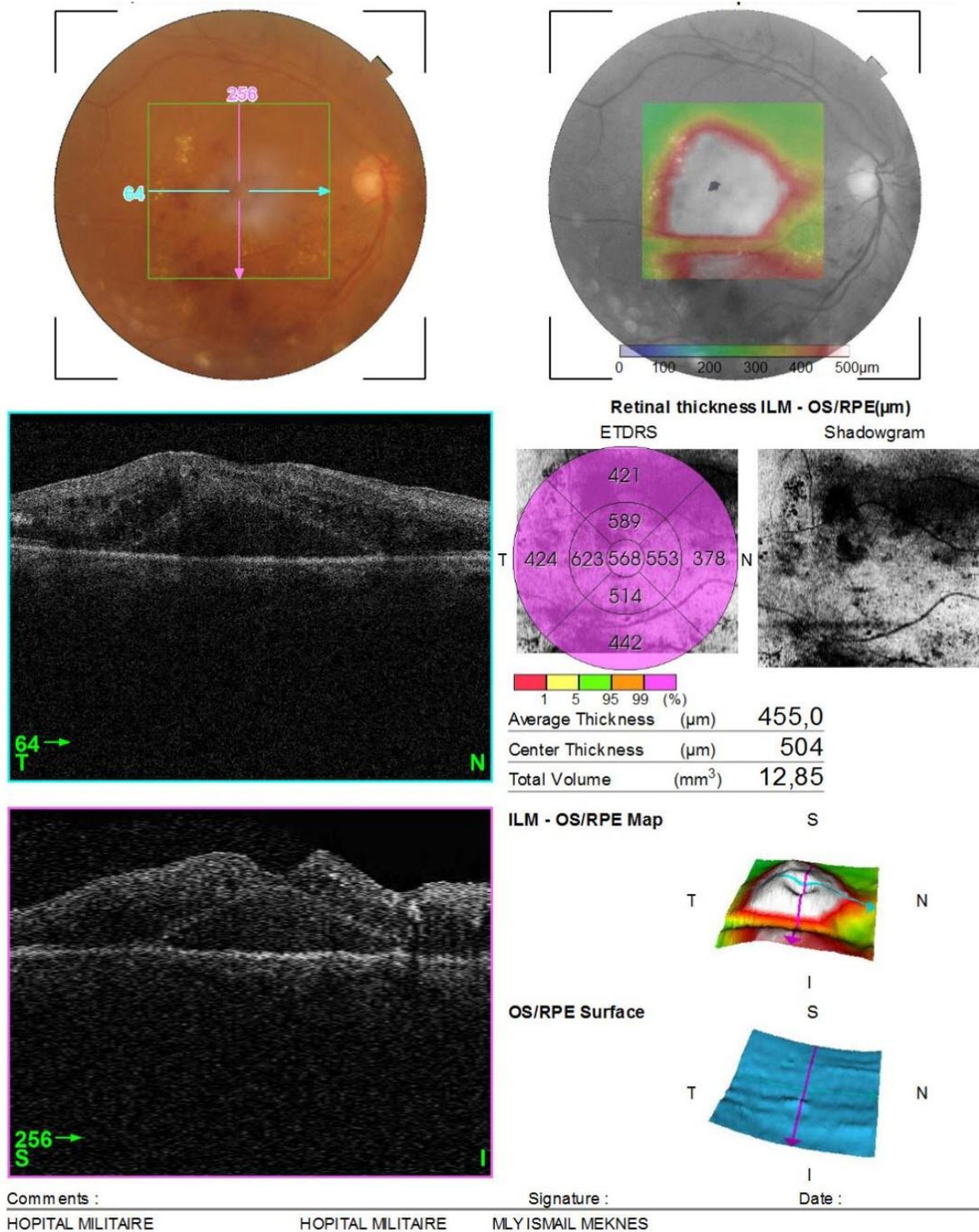


Figure 45. Image OCT du service montrant un OMD avec DSR et une EMC à 568 μm avec disparition de l’entonnoir fovéolaire et une RDP.

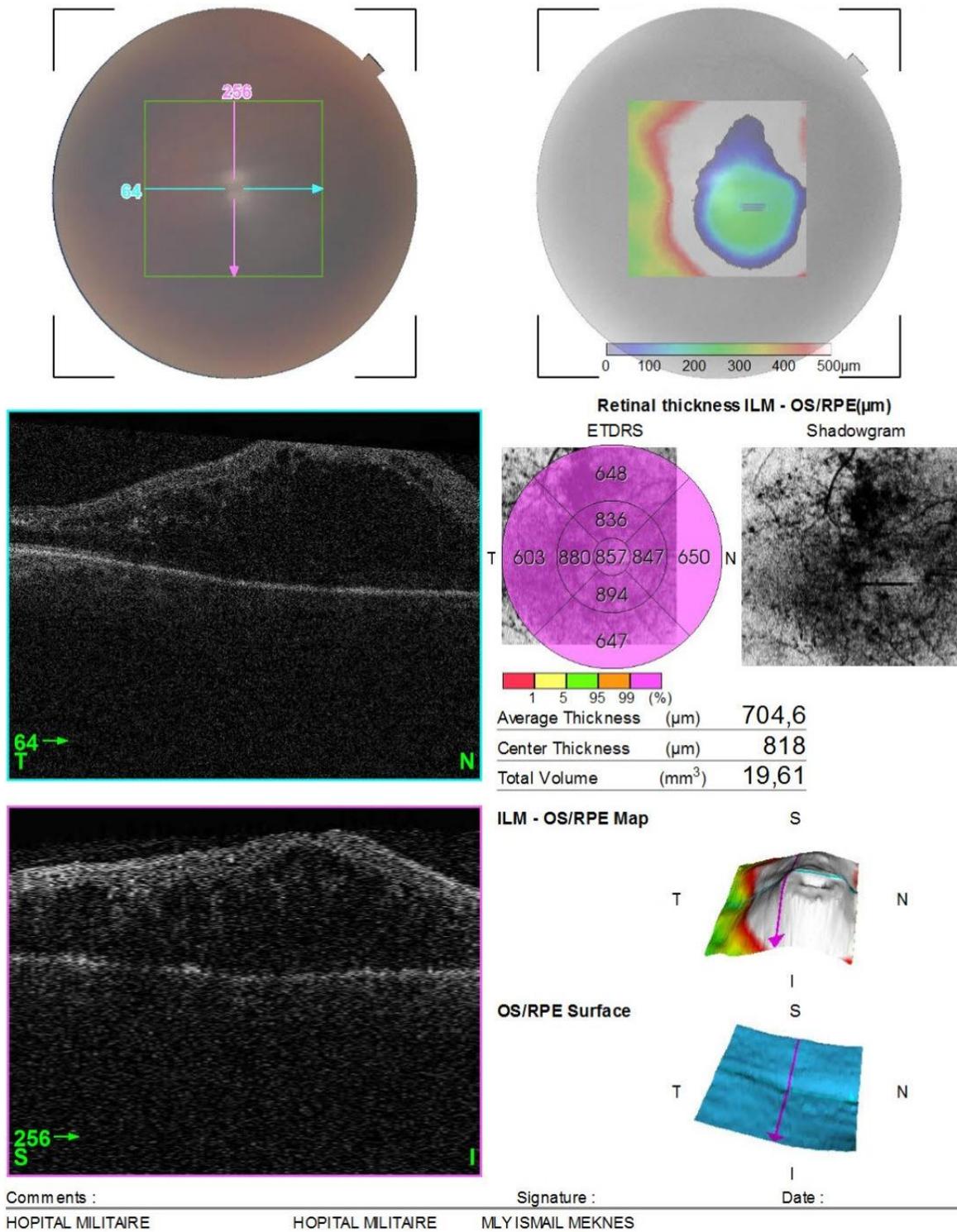


Figure 46. Image OCT du service objectivant un OMD diffus important avec une EMC à 857 μm et une cataracte.

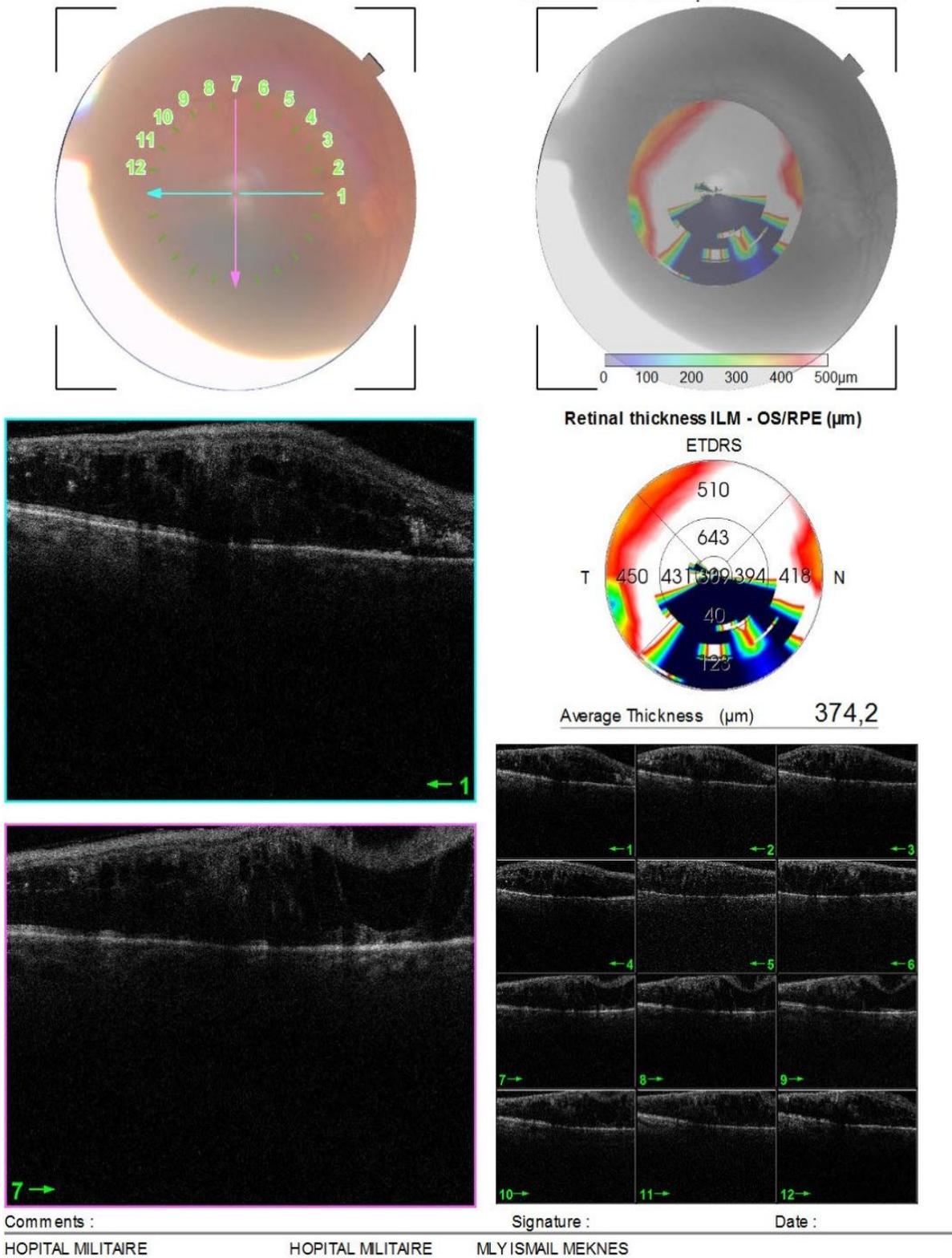


Figure 47. Image OCT du service montrant un OMD avec désorganisation des couches rétinienne et une cataracte gênant l'examen.

Dans l'étude de S.Stephan et all, l'épaisseur maculaire centrale était de $523 \pm 145 \mu\text{m}$, alors que Ouissal RADOUANE [128] a trouvé une épaisseur maculaire centrale à $563,5 \pm 149,9 \mu\text{m}$.

Dans notre étude, l'épaisseur maculaire centrale moyenne calculé était de $444,61 \mu\text{m}$.

3.3- L'angio- OCT :

L'OCT bénéficie d'une nouvelle avancée : L'angio-OCT, qui permet de visualiser les vaisseaux rétiniens maculaires sans injection intraveineuse de colorant. Ce procédé a été développé et présenté par D. Huang et G. Fujimoto à la suite de nombreux travaux sur les techniques de Doppler, décorrélation d'amplitude et spectrum amplitude décorrélation [60-61].

L'OCTA permet une analyse précise des deux plexus capillaires rétiniens, tandis que ceux-ci apparaissent superposés sur une angiographie à la fluorescéine. Ainsi, chez le sujet normal, l'OCTA a permis de préciser l'architecture des plexus capillaires superficiel et profond. En cas d'OM, l'OCTA permet de rechercher des anomalies capillaires spécifiques et d'analyser précisément les rapports entre les logettes et les plexus capillaires.

L'angio-OCT visualise le mouvement du flux sanguin et apprécie ses variations en termes d'hypo ou d'hyperdensité selon la vitesse du débit dans les vaisseaux rétiniens maculaires sur une petite fenêtre d'acquisition centrale, allant de $2 \times 2 \text{ mm}$ à $8 \times 8 \text{ mm}$.

Les premiers travaux ont testé le flux sanguin de la tête du nerf optique [62-63] et l'aspect des néovaisseaux dans la DMLA [64] matérialisant l'hypersignal de certains néovaisseaux choroïdiens pré-épithéliaux. Une première analyse de l'architecture microvasculaire de la choriocapillaire [65] et dans les télangiectasies de type 2 montrait des dilatations du plexus capillaire profond [66].

La rétinopathie diabétique (RD) est principalement caractérisée au niveau maculaire par l'apparition de zones de non-perfusion capillaire, la formation de micro-anévrysmes et la rupture de la BHR. Plusieurs études de la microvascularisation maculaire en angiographie à la fluorescéine ont montré un élargissement des zones intercapillaires dans la RD.

En cas d'OM, les kystes maculaires sont visualisés en OCTA sous forme d'espaces hyporéfectifs dépourvus de capillaires. L'absence de capillaires au sein des logettes d'OM pourrait être expliquée par un déplacement des capillaires en périphérie des kystes ou par le développement préférentiel de l'œdème dans des zones de non-perfusion capillaire préexistantes. Le suivi en OCTA de patients traités pour un OM diabétique montre que l'assèchement des logettes d'OM s'accompagne d'une réapparition partielle des capillaires dans les zones de kystes. Des kystes hyper-réfectifs, visibles aussi sur les coupes B-scan d'OCT, peuvent également apparaître et semblent correspondre à un tissu fibroglial cicatriciel. À l'avenir, le suivi à long terme en OCTA de patients traités pour un OM diabétique pourrait éventuellement permettre d'apporter des éléments nouveaux sur les anomalies capillaires associées à l'œdème.

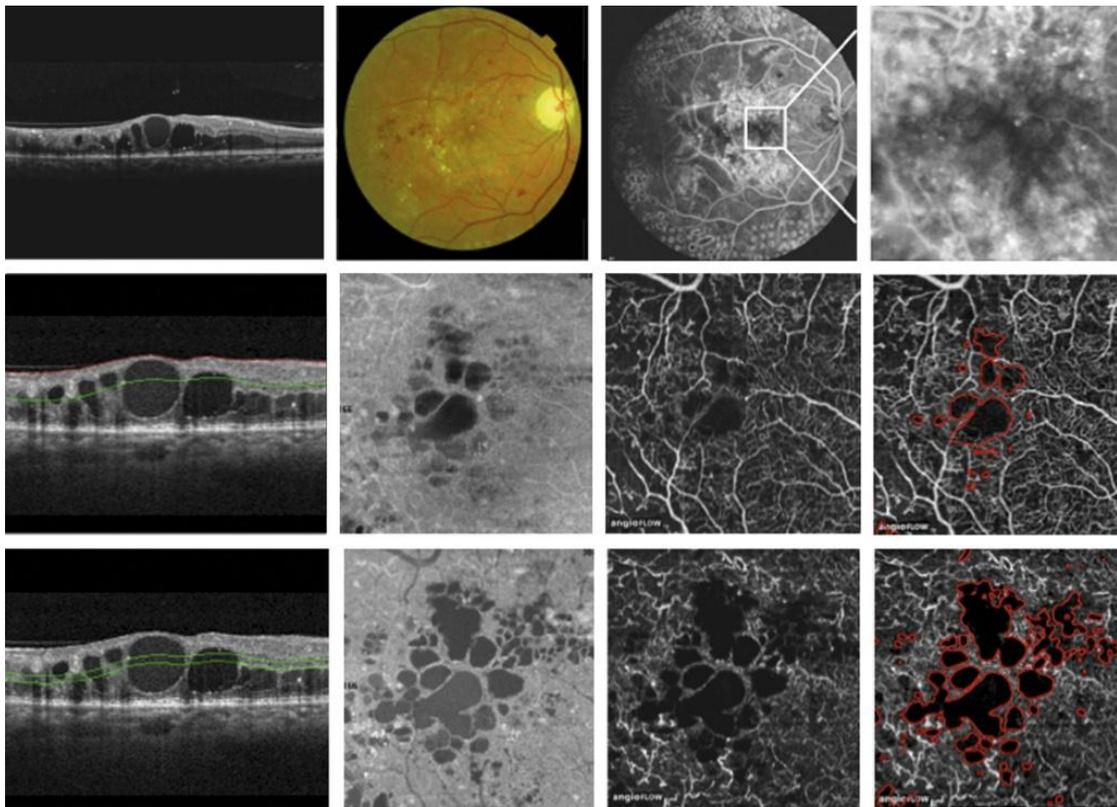


Figure 48. Imagerie d'un patient présentant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère traitée par photocoagulation panrétinienne associée à un œdème maculaire sévère non traité.

(Rapport SFO 2016)

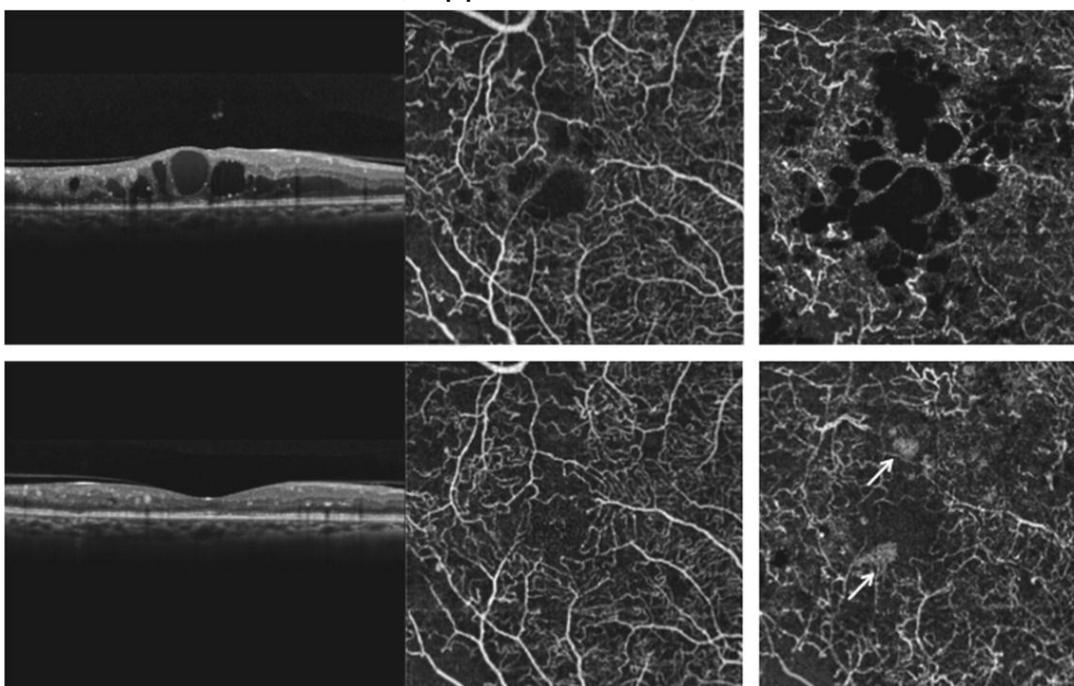


Figure 49. Évolution d'un œdème maculaire diabétique sévère après traitement par trois injections intravitréennes d'anti-VEGF en OCTA.

(Rapport SFO 2016)

3.4– Analyseur d'épaisseur rétinienne (Retinal Thickness Analyser : RTA) :

Le principe de fonctionnement du RTA repose sur la projection sur la rétine d'une série de 9 fentes lumineuses très étroites, parallèles entre elles générées par un laser hélium néon et sur l'étude de l'angle de réflexion des faisceaux. Les images réfléchies des intersections entre le faisceau laser et la rétine, correspondant à des sections optiques de la rétine, sont enregistrées par une caméra vidéo et digitalisées. [61] Les espaces existants entre les réflexions de l'interface vitréo-rétinienne et chorio-rétinienne permettent une mesure de l'épaisseur rétinienne. Cette mesure s'effectue de manière automatisée, la distance entre les deux interfaces peut être représentée sous la forme d'une carte d'épaisseur rétinienne. La résolution de cet examen est évaluée à 50 μm et sa reproductibilité pour un même sujet sain est de $\pm 13 \mu\text{m}$ [63]. Il permet la détection d'un changement d'épaisseur de 23 μm avec un intervalle de confiance de 95 %.

Cependant, cet examen ne permet pas de visualiser les structures intrarétiniennes (figure 47).

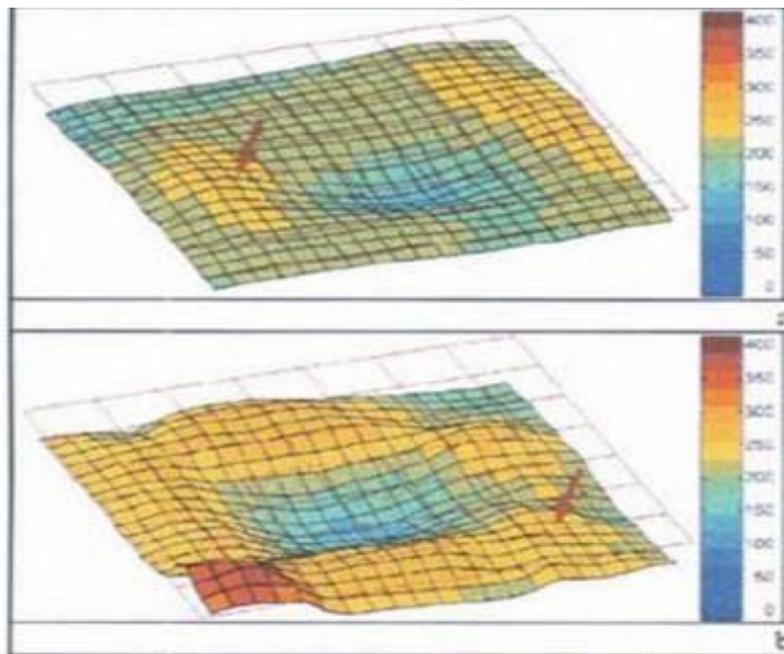


Figure 50. a : carte d'épaisseur rétinienne normale,

b : carte d'épaisseur rétinienne chez un diabétique.

3.5- Vision des couleurs :

Bien que non pathognomoniques, on retrouve avec une fréquence particulière certains types de dyschromatopsies acquises (DA) dans les œdèmes maculaires du diabète.

En cas d'OMD traités par les injections intra vitréeenne d'anti-VEGF, On retiendra surtout l'extraordinaire labilité de la vision des couleurs tout au long des traitements par injection intravitréenne d'anti-VEGF. La vision des couleurs marque le plus souvent parfaitement l'évolution de l'œdème avec éventuellement, un aspect prédictif du devenir au long cours de la pathologie. La vision des couleurs se révèle un adjuvant précieux pour juger du protocole à poursuivre chez ces patients et de l'espacement des injections. L'apparition d'un axe scotopique durable semble notamment préfigurer une stabilisation, au moins à moyen terme, par atrophie relative compatible toutefois avec une acuité visuelle correcte.

Une altération précoce d'axe bleu-jaune est notée en cas de rétinopathie diabétique, surtout en cas d'œdème maculaire.

4. Classification de la maculopathie diabétique :

La maculopathie diabétique n'est qu'un des aspects de la rétinopathie diabétique et s'observe aussi bien dans ses formes proliférantes que non proliférantes. Cependant, elle joue un rôle dans la baisse d'acuité visuelle, qui est indépendante du risque néovasculaire : une classification particulière de la maculopathie diabétique est donc justifiée.

Plusieurs classifications de la maculopathie ont été proposées Actuellement, deux classifications sont principalement utilisées en pratique quotidienne : la classification de l'AAO dérivée de la classification de l'ETDRS et la classification de l'ALFEDIAM dérivée de celle de Bresnick.

4.1– Classification ETDRS de l'œdème maculaire :

La classification de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) qui est la classification de référence pour les études cliniques. Elle classe l'œdème maculaire selon sa localisation par rapport au centre de la macula.

L'œdème maculaire est ainsi défini comme tout épaissement rétinien touchant la région maculaire détectable à l'examen biomicroscopique ou sur des clichés couleurs stéréoscopiques du fond d'œil, associé ou non à des exsudats.

C'est une définition clinique qui ne tient pas compte de l'analyse angiographique.

Tableau VI. Classification de ETDRS de l'œdème maculaire.

Classification ETDRS de l'œdème maculaire	
Œdème maculaire :	– Épaississement rétinien localisé à moins de 1 DP du centre de la macula.
Œdème maculaire cliniquement significatif :	
	– Épaississement rétinien et/ou exsudats atteignant le centre de la macula.
	– Ou épaissement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500 µm du centre de la macula mais ne l'atteignant pas.
	– Ou épaissement rétinien ayant une surface de 1 DP ou plus, situé, au moins en partie, à moins de 1 DP du centre de la macula.

4.2- Classification de l'AAO (American Academy of Ophthalmology) de l'œdème maculaire diabétique (2007) :

La société américaine d'ophtalmologie a proposé une classification de l'ETDRS simplifiée pour l'œdème maculaire nommée classification internationale de l'American Academy of ophtalmology [67]. Le niveau de gravité de l'œdème repose sur la distance entre l'épaississement rétinien et / ou les exsudats secs et le centre de la macula, et le risque visuel qui en découle.

L'œdème maculaire est classé en minime, modéré ou sévère selon sa localisation par rapport au centre de la macula.

Les exsudats secs peuvent être les témoins d'un œdème maculaire résorbé ou encore présent. Cette classification, comme la classification de l'ETDRS ne tient pas compte le degré de l'ischémie maculaire.

Tableau VII. Classification de l'AAO de l'œdème maculaire diabétique (2007).

Classification de l'AAO de l'œdème maculaire diabétique (2007)	
Niveau de sévérité de la maladie	Éléments observés au FO
Œdème maculaire apparemment absent	– Absence d'épaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur.
Œdème maculaire apparemment présent	– Épaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur.
Œdème maculaire minime	– Épaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur mais distants de la macula.
Œdème maculaire modéré	– Épaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur proches du centre sans atteindre le centre de la macula.
Œdème maculaire sévère	– Épaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur atteignant le centre de la macula.

4.3– Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM :

Elle prend en compte les lésions observées cliniquement en fond d'œil et/ou en angiographie. Elle définit les différents stades de la rétinopathie diabétique et donne la possibilité d'y associer à part la maculopathie diabétique [68].

Tableau VIII. Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM.

Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM :
<p>✓ Maculopathie œdémateuse : épaissement rétinien localisé à moins de 1 DP du centre de la macula. On distingue :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Œdème maculaire focal (accompagné généralement d'exsudat). ▪ Œdème maculaire diffus de la région centrale (rarement accompagné d'exsudat) : <ul style="list-style-type: none"> - Œdème maculaire cystoïde. - Œdème maculaire non cystoïde.
<p>✓ Maculopathie ischémique : occlusion étendue des capillaires de la région maculaire (agrandissement à plus de 2 fois le diamètre normal de la zone avasculaire centrale).</p>

Toutes ces classifications sont basées sur l'observation clinique et angiographique et ne prennent pas en compte certaines formes cliniques de la maculopathie diabétique comme celles liées aux tractions vitréennes sur la rétine.

4.4- Classification moderne de l'œdème maculaire diabétique :

L'OCT est devenue maintenant un outil diagnostique de l'OM utilisé en routine. Elle permet de quantifier l'épaississement rétinien maculaire de façon précise et reproductible, et d'analyser un nombre croissant d'anomalies intrarétiniennes.

Toutefois, l'absence de parallélisme entre l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire n'autorise pas une classification de l'OMD, basée seulement sur l'épaisseur maculaire. Kim et al. ont proposés une classification de l'OMD selon son aspect en OCT, épaissement rétinien diffus, décollement séreux rétinien, traction vitréo-maculaire et décollement de rétine tractionnel.

Ces aspects sont toutefois souvent associés et ne décrivent pas forcément des stades de gravité croissante.

Avec l'augmentation de la résolution des OCT de nouvelle génération, de nouvelles anomalies intrarétiniennes sont décrites mais la valeur pronostique de ces anomalies n'étant pas encore clairement élucidée, il n'est pas encore possible de les intégrer dans une classification.

Cette classification moderne évalue et intègre de nouvelles données structurales, dont l'état de l'interface vitréo-rétinienne, à partir de la classification internationale de l'AAO, en y adjoignant les signes reconnus comme étant associés à un pronostic fonctionnel péjoratif [69].

Récemment, Bolz et al ont proposé une classification de l'OMD, basée sur l'OCT, et l'AGF. Une étude de grande ampleur est nécessaire pour valider cette classification.

Tableau IX. Classification moderne de l'œdème maculaire diabétique.

Classification moderne de l'œdème maculaire diabétique	
OMD : Minime	Épaississement rétinien ou d'exsudats secs au pôle postérieur mais distants de la macula.
OMD : Modéré	Épaississement rétinien ou d'exsudats secs s'approchant du centre sans atteindre le centre de la macula.
OMD : Sévère	Épaississement rétinien ou d'exsudats secs au pôle postérieur atteignant le centre de la macula.
OMD : Tractionnel	Épaississement rétinien maculaire associés à une traction vitréo-maculaire ou à une membrane épi maculaire.
Éléments de pronostic péjoratif	<ul style="list-style-type: none"> - Ischémie maculaire : occlusion étendue des capillaires maculaire, avec au minimum un doublement du diamètre normal de la ZAC. - Placard exsudatif rétro-fovéolaire. - Atrophie étendue des photorécepteurs.

5. Formes particulières de l'OMD :

5.1- OMD et grossesse

La grossesse est une période à risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique. Environ un quart des patientes présente une aggravation de leur rétinopathie diabétique pendant la grossesse [71]. Les mécanismes d'aggravation, non complètement élucidés, impliqueraient une augmentation du taux d'insulin-like growth factor 1 (IGF-1), secondaire à l'augmentation des hormones de croissance, et une augmentation du flux sanguin pendant la grossesse [72-73].

La survenue d'un OMD pendant la grossesse est peu fréquente et généralement concomitante d'une aggravation importante de la rétinopathie diabétique (évolution vers les formes non proliférantes sévères et proliférantes).

Les facteurs de risque de progression de la rétinopathie diabétique (et donc d'apparition ou d'aggravation d'un OM) sont les suivants : diabète déséquilibré et équilibration rapide de la glycémie en début de grossesse (en général dû à l'absence de programmation de la grossesse), ancienneté du diabète, sévérité de la rétinopathie initiale et hypertension artérielle. Le risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique est maximal en fin de deuxième trimestre.

Sinclair et al. [70] ont rapporté les cas de sept jeunes femmes avec un diabète de type 1 ancien, n'ayant pas de rétinopathie diabétique ou seulement une rétinopathie diabétique minime en début de grossesse qui ont développé un OM sévère associé à une rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou proliférante durant leur grossesse.

L'OM s'améliore habituellement après l'accouchement, disparaissant le plus souvent. Il est ainsi recommandé de ne pas traiter l'OM pendant la grossesse, d'autant que les principales thérapeutiques sont contre-indiquées (injections intravitréennes d'anti-VEGF et, dans une moindre mesure, de corticoïdes).

La présence d'un OM ne doit en aucun cas surseoir à la réalisation d'une panphotocoagulation en cas de rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou plus grave survenant au cours de la grossesse.

5.2- OMD et chirurgie de la cataracte

La chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques apporte un bénéfice fonctionnel significatif à condition que la rétinopathie diabétique RD et l'OMD soient évalués et contrôlés avant chirurgie.

En cas d'OMD préopératoire, le traitement de l'OMD avant la chirurgie de la cataracte sera privilégié pour éviter une éventuelle aggravation de l'OMD qui survient en général environ 6 semaines après la chirurgie.

L'équilibre glycémique et tensionnel doit idéalement être obtenu avant la phacoémulsification (PKE).

La progression de l'OMD après extraction du cristallin peut limiter les bénéfices visuels postopératoires de la chirurgie de la cataracte [74]. Les études cliniques, et notamment l'ETDRS, retrouvent 10 à 12 % d'OMD postopératoires en cas d'antécédent d'OMD, même si l'OCT préopératoire ne montre pas d'épaississement maculaire [75]. Les yeux ayant un antécédent d'OMD préopératoire, n'ayant jamais nécessité de traitement, ont une fréquence d'OMD postopératoires de 4 %. Ce taux passe à 20 % si les yeux ont un antécédent de traitement préopératoire de l'OMD.

Le taux d'OM suivant la chirurgie de la cataracte varie entre 4 et 70 % en fonction de la méthode utilisée pour mettre en évidence l'œdème (angiographie, biomicroscopie ou OCT), de la technique chirurgicale et de l'existence de comorbidités telles que la présence d'une uvéite.

Chez les patients diabétiques, un traitement préopératoire peut être proposé en association à la chirurgie de la cataracte si le patient présente un OMD préopératoire traité ou en cours de traitement.

En cas d'OMD préexistant atteignant la région centrale, un traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGFs ou par collyres AINS à la dexaméthasone Ozurdex® sera entrepris avant la chirurgie et poursuivi en post opératoire.

En cas d'apparition d'un OMD atteignant la région centrale après la chirurgie, le traitement de choix est l'Ozurdex® en l'absence de contre-indications, du fait de la composante inflammatoire.

Les particularités de la gestion du patient diabétique en cas de chirurgie de la cataracte sont résumées dans la (figure 48) :

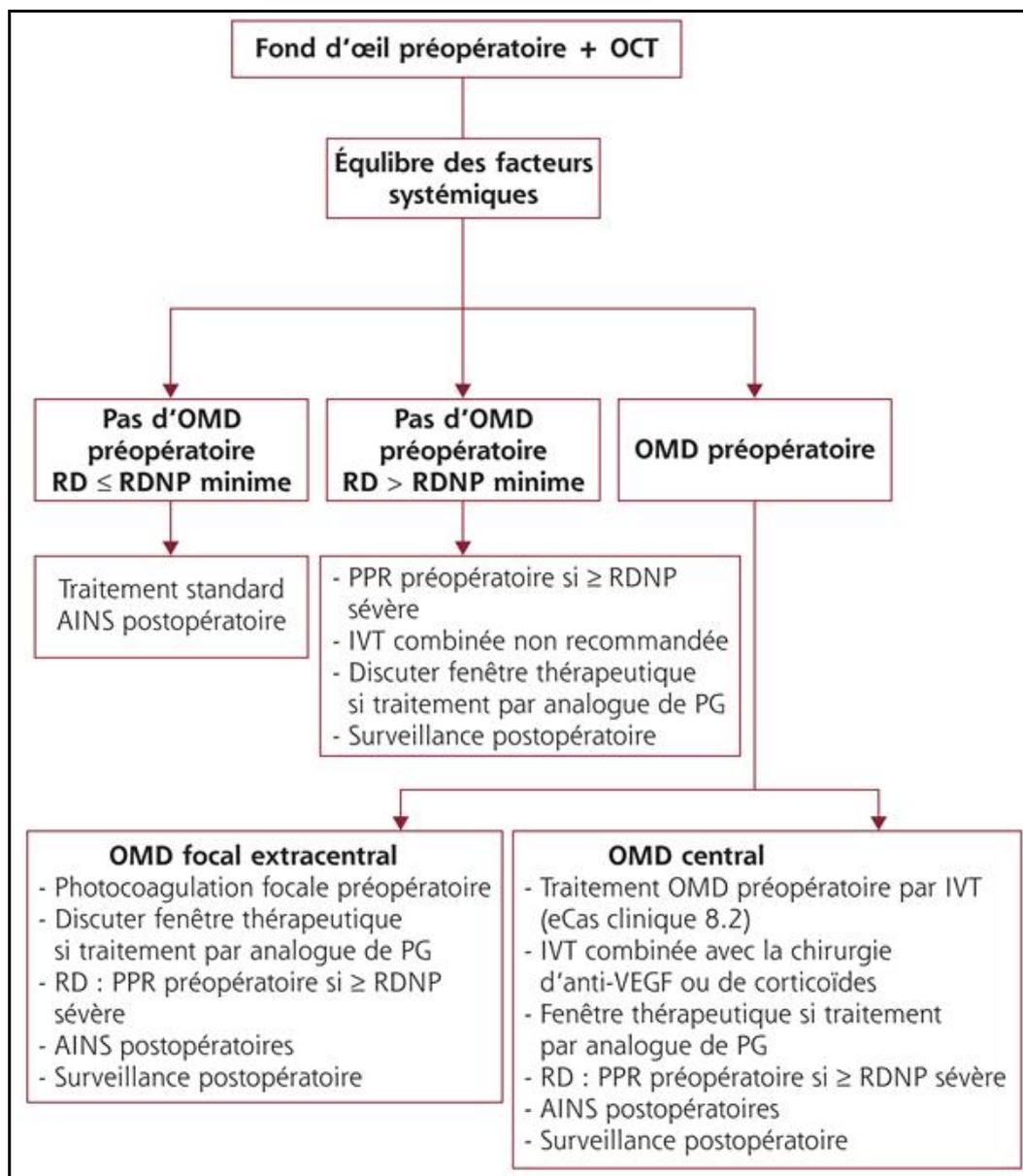


Figure 51. La gestion du patient diabétique en cas de chirurgie de cataracte.

5.3– OMD et rétinopathie diabétique Floride

La RD floride est une urgence ophtalmologique.

C'est une forme rare (environ 1 % des rétinopathies diabétiques proliférantes) [81–82–83] mais grave de RD potentiellement cécitante, atteint typiquement le sujet jeune de moins de 40 ans, diabétique de type 1, dont le diabète est mal équilibré (HbA1C > 10 %) évoluant depuis plusieurs années (en règle supérieure à 5 ans). Ce dernier est souvent multi compliqué (néphropathie, neuropathie, hypertension artérielle), remarquable par son évolutivité très rapide.

Elle se caractérise par une ischémie rétinienne sévère, pouvant se compliquer très rapidement de néovascularisation, pouvant même atteindre le pôle postérieur. Une photocoagulation panrétinienne rapide est indiquée dans ces formes graves de RD floride.

La présence d'un OMD est habituelle en cas d'aggravation rapide de la RD. Cet OMD est principalement lié à l'ischémie rétinienne sévère et donc probablement au taux élevé de facteurs de croissance dans la cavité vitrénienne.

Si l'acuité visuelle est normale ou modérément diminuée, la PPR à elle seule peut permettre une disparition de l'OMD, même si l'injection d'anti-VEGFs permet de réaliser plus lentement et donc avec moins de risque la PPR.

Si l'acuité visuelle est sévèrement réduite, le traitement de choix est le traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGFs.

En cas de fibrose associée à la néo vascularisation, on sera vigilant sur le risque de rétraction de la fibrose induite par les anti-VEGFs, ce qui peut provoquer un décollement de rétine tractionnel.

5.4– Œil vitrectomisé :

Du fait de l'absence de gel vitrén, une clairance plus rapide des produits injectés dans le vitré peut être observée. Avec l'implant de dexaméthasone, les études ont montré des concentrations vitréennes de dexaméthasone équivalentes dans les

yeux vitrectomisés et non vitrectomisés. Peu de données sont disponibles concernant les anti-VEGFs.

5.5- Laser et OMD :

Le Laser maculaire a été pendant de nombreuses années le traitement de référence de l'œdème maculaire diabétique.

Les nouveaux traitements ont ensuite été comparés au laser pour évaluer leur efficacité. Dans l'étude DRCR network de 2008, les auteurs ont montré que la photocoagulation laser était plus efficace et présentait moins d'effets secondaires que le traitement par injections intravitréennes de triamcinolone dans l'œdème maculaire diabétique [76].

Cette étude du DRCR.Net a montré des résultats plus favorables du laser que ceux de l'ETDRS, puisqu'environ 25% des yeux traités par laser ont présenté un gain de 2 lignes ou plus après 2 ans de suivi, mais l'effet bénéfique du traitement par laser est retardé et n'apparaît que plusieurs mois après le traitement.

Avec l'avènement des anti-VEGF (Ranibizumab, Bevacizumab, aflibercept) la place du laser dans le traitement de l'OMD a évolué ces dernières années. L'association de la photocoagulation au laser au traitement par anti-VEGF n'a pas démontré d'effet supérieur par rapport au traitement par anti-VEGF seul. Dans l'étude RESTORE, le traitement par Ranibizumab en monothérapie ou associé au laser a été comparé au laser en monothérapie avec un suivi de 12 mois.

Le gain visuel moyen était respectivement de +6.8, +6.4, et +0.9 lettres ETDRS dans les groupes ranibizumab, ranibizumab + laser et laser seul. A un an, 37% des yeux de patients traités par ranibizumab seul, 43% des yeux de patients traités par ranibizumab + laser et 16% des yeux de patients traités par laser seul ont gagné plus de 10 lettres.

Les auteurs ont conclu à la supériorité du ranibizumab sur le laser en termes d'acuité visuelle et à l'absence de supériorité de l'association ranibizumab + laser par rapport au ranibizumab seul [77]. Récemment, une étude DRCR.net a rapporté les résultats sur cinq ans d'un traitement de l'OMD par injection intravitréenne de 0,5mg de ranibizumab associé à un laser concomitant comparé à un laser différé. Le gain visuel et le nombre d'injections nécessaires a été comparable dans les deux groupes montrant qu'un laser concomitant n'était pas supérieur pour améliorer l'acuité visuelle comparé à un laser différé.

Le seul bénéfice retrouvé dans cette étude à l'adjonction d'un traitement par laser immédiat est la diminution du nombre d'IVT avec une différence du nombre médian d'IVT de 4 IVT en moins en faveur du traitement avec laser immédiat, à 5 ans [78].

La photocoagulation laser présente quelques effets secondaires dont le mécanisme est mal connu. En effet, le spot laser qui vise à détruire l'épithélium pigmentaire maculaire localement pourrait induire l'apoptose des cellules rétinienne autour, et affecter l'acuité visuelle [79]. Un autre effet secondaire lié au laser serait l'apparition d'une néovascularisation choroïdienne qui se développe aux dépens de la cicatrice en cas d'atteinte de la membrane de Bruch [78]. A ces effets secondaires se rajoutent d'autres effets moins sévères mais qui peuvent gêner la qualité visuelle des patients, notamment une photophobie et l'apparition de scotomes dans le champ visuel.

Récemment, les lasers micro pulsés sont apparus. Ces lasers, à la différence des lasers conventionnels, émettent un faisceau laser en continu (le plus souvent laser diode infra-rouge à 810nm) et délivrent des durées de pulse courtes (de l'ordre de la milliseconde ou de la microseconde) regroupées dans une enveloppe de tir. Plusieurs études, dont une méta-analyse réalisée sur 4 études, ont suggéré que ce type de laser était aussi efficace que le laser conventionnel avec un meilleur profil de tolérance locale [80].

6. La prise en charge thérapeutique :

6.1– But :

- Contrôler le cycle glycémique et les FDR associées.
- Améliorer l'AV.
- Traiter l'OM.
- Éviter l'évolution vers l'atrophie ou l'OM chronique.

6.2– Moyens thérapeutiques :

L'arsenal thérapeutique de l'OMD comprend, l'équilibre des facteurs systémiques, la photocoagulation au laser, les injections intravitréennes (IVT) d'anti-Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs) et de corticoïdes, la vitrectomie.

a) L'équilibre des facteurs systémiques :

Malgré les différentes alternatives thérapeutiques dont nous disposons actuellement pour traiter l'œdème maculaire diabétique, l'équilibration des facteurs systémiques garde tout son intérêt devant une baisse de l'acuité visuelle (BAV) secondaire à un œdème maculaire diabétique. Plusieurs études ont montré l'intérêt de la régulation des facteurs de risques systémiques dans la réduction de la progression de l'œdème maculaire diabétique. En effet, devant une BAV modérée et un œdème peu sévère, le contrôle des facteurs systémiques peut être suffisant au rétablissement de l'acuité visuelle (AV).

Dans les cas où un traitement spécifique de l'œdème maculaire est envisagé d'emblée, celui-ci est toujours associé à un contrôle de ces facteurs de risque.

- Les facteurs de risques systémiques modifiables impliqués dans l'apparition et la progression de l'OMD sont :
 - L'équilibre glycémique et l'hypertension artérielle principalement.
 - Le déséquilibre lipidique, la néphropathie, l'anémie, l'apnée du sommeil, les glitazones et la grossesse, qui jouent un rôle plus modeste.

- Les facteurs de risque non modifiables sont :
 - La durée d'évolution du diabète
 - La résistance à l'insuline
 - La prédisposition génétique.

Plusieurs études ont montré que l'équilibration des facteurs systémiques permet de contrôler l'œdème maculaire diabétique.

a.1. L'équilibre glycémique :

De nombreuses études cliniques de grande envergure ont confirmé la relation étroite existant entre équilibre glycémique et complications rétinienne chez le patient diabétique.

Le Diabetes Control And Complications Trial (DCCT) a montré que la sévérité ainsi que la durée de l'hyperglycémie étaient des facteurs majeurs de progression des complications microvasculaires rétinienne mais aussi rénales et neurologiques chez les patients diabétiques insulino-dépendants [84].

Ainsi, une diminution de 10 % de l'hémoglobine glyquée (de 8 à 7,2 % par exemple) permet une chute de près de 45 % du risque de progression de la rétinopathie diabétique. Plus l'hémoglobine glyquée est élevée, et ce de façon durable, plus le risque de complications est élevé. L'étude note aussi qu'il n'y a malheureusement pas de seuil d'hémoglobine glyquée au-dessous duquel le risque de progression s'annule [84].

La United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a trouvé des résultats similaires chez les patients diabétiques non insulino-dépendants [85]. La survenue ainsi que la progression de l'OMD sont directement corrélées à la sévérité et à la durée de l'hyperglycémie [86-87-88].

À travers toutes les études cliniques publiées, la valeur de l'hyperglycémie est considérée comme le facteur de risque de développement et de progression de l'OM le plus robuste [89].

Ainsi, une augmentation de 1 % du taux de l'hémoglobine glyquée est associée à une augmentation de 22 % de l'incidence de l'OM sur une période de suivi de 21 ans chez les diabétiques de type 1 [89].

L'équilibre glycémique a un retentissement direct sur l'acuité visuelle des patients diabétiques. Une augmentation de 1 % du taux de l'hémoglobine glyquée est associée à une augmentation de 28 % de la survenue d'une mauvaise acuité visuelle (définie comme inférieure à 5/10) sur une période de suivi de 25 ans [90]. La mauvaise acuité visuelle est fortement corrélée à la sévérité de la rétinopathie diabétique et à la présence d'un OM [90].

En effet, la Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) a démontré qu'un taux élevé en début d'étude s'associait à long terme à une incidence élevée d'œdème maculaire [91].

En effet, certains auteurs [39–40] ont constaté une aggravation rapide de la rétinopathie diabétique avec la survenue fréquente d'OMD secondairement à l'équilibration rapide de la glycémie. Favard et al. [54] ont rapporté qu'une réduction de 2 % de l'HbA1c en 3 mois entraînait un œdème maculaire dans 75 % des cas.

Dans notre série, 44 patients avaient un déséquilibre glycémique ($HbA1c > 7\%$) soit 74% des cas avec une HbA1c moyenne estimée à 9.3% allant de 6% à 14%.

a.2. L'équilibre tensionnel :

L'hypertension artérielle (HTA) est très souvent associée au diabète. L'incidence de l'HTA est trois fois plus élevée chez les sujets diabétiques de type 2 que chez les sujets contrôlés. Du fait du retentissement de l'HTA sur la microcirculation, une aggravation de la rétinopathie diabétique est attendue en cas de mauvais contrôle

pressionnel concomitant. Il a en effet été démontré que la tension artérielle augmente la pression de perfusion ainsi que la production de monoxyde d'azote dans les vaisseaux rétiniens des sujets diabétiques, conduisant à une dysfonction de l'endothélium vasculaire et à une disparition des péricytes.

Dans les études du WESDR [92], l'incidence de l'hypertension chez les patients diabétiques de type I est de 25,9% après 10 ans d'évolution.

Dans l'étude de l'UKPDS [93], environ 40% des patients diabétiques de type 2 sont hypertendus, et cette proportion augmente à 60% à l'âge de 75ans. L'UKPDS a démontré que le contrôle de l'hypertension artérielle permet de réduire de 34% le risque d'évolution de la rétinopathie après 7ans et de 47 % la baisse de l'acuité visuelle après 9ans.

Le contrôle de la tension artérielle doit être permanent. La valeur cible de la tension artérielle est habituellement $< 130/80$ mmHg pour les patients diabétiques.

a.3. L'équilibre lipidique :

Le rôle des lipides dans la survenue et la progression de la rétinopathie ou maculopathie diabétiques est moins évident que ne le sont ceux de l'hyperglycémie ou de l'hypertension artérielle [95].

Les études donnent parfois des résultats discordants. L'hypertriglycéridémie est associée à un risque supérieur de progression de la rétinopathie diabétique chez les sujets diabétiques de type 1 (risque relatif [RR] = 2,30) [96].

Le DCCT retrouve une association statistiquement significative entre l'incidence de l'OM et les taux sériques de low density lipids (LDL) ou du rapport cholestérol total/high density lipoprotein (HDL) chez des sujets diabétiques de type 1 [97]. Dans cette étude, l'impact de l'hypertriglycéridémie ou de l'hypo-HDL n'est plus significatif après ajustement avec l'âge, le sexe, le tabac ou l'ancienneté du diabète. Plus récemment, aucune relation n'a été retrouvée, chez des sujets diabétiques de type 1, entre les taux sériques de cholestérol total ou de LDL [98].

Dans l'étude ADVANCE, aucune relation n'a été retrouvée entre de basses valeurs de HDL sérique et la survenue de complications microvasculaires rétiniennes chez des patients diabétiques de type 2 [99]. Cependant les auteurs concluent que, du fait du retentissement rénal et cardiovasculaire majeur des dyslipidémies chez le patient diabétique, un traitement hypolipémiant est nécessaire [94].

La WESDR a démontré que la présence d'exsudats rétiniens est associée à une augmentation importante du taux de cholestérol chez les patients sous insuline.

Le contrôle du métabolisme lipidique chez le sujet diabétique est nécessaire. Le premier traitement prescrit est en général une statine, permettant ainsi de réduire les taux sériques de cholestérol LDL.

- **Objectifs thérapeutiques chez le diabétique selon les recommandations de l'AFSSAPS [100] :**

- Hémoglobine glyquée <6,5%
- Pression artérielle <130 mmHg/80mmHg
- LDL-cholestérol <1 g/l.

a.4. Syndrome d'apnée de sommeil

Les apnées du sommeil semblent très fréquemment associées à l'OMD. En effet, quelques études ont rapporté que presque 50 % des patients présentant un OMD font des apnées du sommeil.

Elles pourraient aggraver l'OMD en causant une hypoxie, une hypercapnie (augmentation du dioxyde de carbone dans le sang), ainsi qu'une hypertension. Cependant, seule une étude interventionnelle, ayant inclus peu de patients, a montré une amélioration modérée de l'acuité visuelle mais pas de l'OM.

De nombreuses études descriptives ont mis en évidence que la prévalence du syndrome d'apnée de sommeil était plus élevée chez les diabétiques de type 2 que dans la population générale. Il serait 16 fois plus fréquent chez les diabétiques de type 2 avec OM que dans la population générale.

Il pourrait jouer un rôle dans l'entretien de l'OM par l'hypoxémie et les modifications métaboliques qu'il engendre [101].

a.5. La protéinurie :

Le rôle de la protéinurie dans la genèse de l'OMD reste toujours un sujet de discussion vu que les résultats des diverses études faites ont été contradictoires.

Les études récentes de 2012 de TAKAHIRO, ASKew et Johanna Seddon ont montré que la présence de protéinurie présente un facteur de risque important de survenue d'OMD.

a.6. Autres facteurs de risque :

La consommation de tabac est un facteur de risque cardiovasculaire bien connu. C'est aussi un facteur de risque de progression de la rétinopathie diabétique.

L'existence d'une protéinurie n'est pas en elle-même un facteur de risque de survenue d'une rétinopathie diabétique. Tout comme la protéinurie ou l'insuffisance rénale, la rétinopathie diabétique est un marqueur de stade avancé du diabète, ce qui peut expliquer la corrélation observée dans certaines études.

D'autres facteurs de risque ont été évoqués mais ne sont pas retrouvés de manière constante dans les différentes études. Il s'agit des facteurs ethniques, de l'obésité, de l'inactivité physique ou de la consommation modérée d'alcool.

b) Les anti-VEGF :

Le développement de la rétinopathie diabétique est un processus multifactoriel. Les dommages rétiniens sont actuellement reconnus comme étant le résultat d'une fuite vasculaire induite par plusieurs facteurs de croissance, donc les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire ou vascular endothelial growth factors (VEGF) sont impliqués dans la physiopathogénie de l'OMD.

L'hypersécrétion du VEGF est alors associée à la destruction de la barrière hémato-rétinienne, l'augmentation de la perméabilité vasculaire avec formation d'œdème maculaire, la stimulation des cellules endothéliales, et la néovascularisation.

Sur ce, l'inhibition pharmacologique du VEGF s'avère être un traitement prometteur des atteintes oculaires œdémateuses.

Il existe trois mécanismes majeurs pour inhiber l'action du VEGF :

- En se liant directement au VEGF ou à son récepteur
- En inhibant la synthèse du VEGF
- Ou en inhibant la cascade de signalisation en aval du VEGF.

Deux anti-VEGFs ont une AMM pour le traitement de l'OMD atteignant la région centrale, associé à une baisse de l'acuité visuelle, le ranibizumab (Lucentis®) qui a obtenu une AMM en 2012, suivi en 2015 par un VEGF-trap, l'aflibercept (Eyléa®).

Dans notre série, l'anti-VEGF disponible est le bévacizumab (Avastin).

b.1 – Le Bevacizumab (Avastin®) :

- Structure et mécanisme d'action :

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal complet humanisé de type IgG1 de 148 kDa, qui se lie à toutes les isoformes du VEGF et inhibe leur activité.

Il se fixe avec moins d'affinité au VEGF que le ranibizumab, sa demi-vie intravitréenne est estimée entre 6 à 10 jours. Dans une étude récente ne portant que sur deux patients après une injection intravitréenne de bevacizumab, 53 % de la dose initialement injectée est présente dans le vitré après deux jours et, quatre semaines plus tard, il en persiste environ 0,16 %. De plus, la concentration de la fraction du VEGF libre non lié au bevacizumab dans ces deux cas est inférieure à 41 pg/mL, ce qui semble suggérer la persistance de l'efficacité du bevacizumab quatre semaines après l'injection.

- Préparation du BEVACIZUMAB en vue de l'injection intravitréenne :

Le bevacizumab est commercialisé sous forme de flacons de 4 mL à la concentration de 25 mg/mL. La dose finale injectée en intravitréen doit être de 1,25 mg dans 50 µL. Les seringues contenant la concentration et la quantité idéale du produit sont préparées par les pharmacies hospitalières ou privées.

Les seringues doivent être stockées à une température de 4 °C.

Le délai de stockage maximum possible, une fois transféré dans les seringues à usage unique, est encore à déterminer. La dégradation du bevacizumab placé dans une seringue à 4 °C est de 1,6 % à une semaine, de 8,8 % à trois mois et de 12,7 % à six mois. L'injection doit être réalisée à l'aide d'une aiguille 27 ou 30 gauges selon la technique classique d'injection intravitréenne.

- ⇒ Malgré que les données expérimentales suggèrent une mauvaise diffusion de l'anticorps, les études récentes [103] viennent de démontrer sa pénétration dans toute l'épaisseur rétinienne et ce dans un délai de 24 heures. Il est utilisé hors AMM dans le traitement de l'OMD.
- ⇒ Chung a rapporté sur une série rétrospective l'efficacité du bevacizumab dans l'œdème maculaire diabétique, mais sur un suivi limité [104].
- ⇒ Dans l'étude PACORES d'Aravelo [105], l'efficacité du bevacizumab à deux doses (1,25 mg et 2,5 mg) a été évaluée [105]. Il s'agit d'une étude rétrospective et comparative avec des résultats à 24 mois. Les IVT de bevacizumab stabilisent ou améliorent l'acuité visuelle dans 96,4 % des cas, et la dose minimale de 1,25 mg est suffisante.
- ⇒ Enfin, dans l'étude BOLT [106], qui est la seule étude évaluant de façon prospective randomisée l'effet du bevacizumab par rapport au laser, on constate que le bevacizumab est plus efficace à un an dans l'œdème maculaire diffus en termes d'acuité visuelle et de diminution de l'épaisseur maculaire que le laser.

- ⇒ Le délai d'évolution de l'œdème maculaire diabétique pourrait être également un facteur de moins bonne corrélation, car pour une même épaisseur rétinienne, un œdème maculaire diabétique plus ancien pourrait s'associer à une dégradation plus importante de l'acuité visuelle [107].
- ⇒ Le type cystoïde de l'œdème maculaire diabétique est généralement la cause d'un épaissement maculaire important et est donc responsable d'une dégradation fonctionnelle.
- ⇒ Kang et al. ont [108] également montré que le type cystoïde constituait un facteur de mauvais pronostic fonctionnel au cours de l'œdème maculaire diabétique.
- ⇒ L'étude de AO Zkiris a rapporté une amélioration de l'acuité visuelle chez 80% des patients traités après un mois de l'injection mais au cours du 3^{ème} mois du suivi un patient s'est dégradé et un autre s'est stabilisé tandis que le reste des yeux ont continué à améliorer leur acuité. Une réduction de l'OMD est notée chez 85%.
- ⇒ Les principaux facteurs influençant la récupération visuelle chez nos malades sont une mauvaise acuité visuelle au départ, une durée prolongée du diabète, la présence d'une logette centrale et des anomalies structurelles de la rétine externe objectivées à l'OCT ce qui explique nos résultats en termes d'acuité visuelle malgré une diminution de l'épaisseur maculaire moyenne.
- ⇒ Nous avons remarqué que certains patients, et malgré une amélioration anatomique (diminution de l'épaisseur fovéale moyenne dans 80% des cas) ont gardé une acuité visuelle basse. Ceci peut être expliqué par les anomalies structurelles objectivées à l'OCT notamment l'altération de la couche des photorécepteurs et leurs apoptoses, la disparition de la ligne ellipsoïde, la présence d'exsudats s'accumulant au centre maculaire.

⇒ Ceci est expliqué essentiellement par le retard de consultation de nos malades et l'ancienneté du diabète ainsi que le déséquilibre glycémique et l'instabilité des chiffres tensionnels. La plupart de nos malades consultent au stade d'œdème maculaire sévère avec des épaisseurs fovéolaire élevées et des anomalies structurelles des couches rétinienne. Nous insistons à travers ce travail sur l'intérêt de la prévention primaire et secondaire adéquate avant ce stade avancé de la maculopathie diabétique

Tableau X. Comparaison des résultats visuels après IVT de Bevacizumab

Séries	Pacores d'Aravelo [105]	Kook D [129]	Redouane [128]	Notre série
Nombre de cas	296	126	60	60
Résultats visuels				
*Amélioration	29%		55%	45%
*Stabilisation	43.6%		26%	32%
*Dégradation	27.4%		9%	23%
Epaisseur maculaire				
*Avant	403.5 µm	463 µm	563.5 µm	444.61 µm
*Après	313.7 µm	357 µm	336.2 µm	287.08 µm

b.2– Le Ranibizumab (Lucentis®) :

L'efficacité du ranibizumab a été démontrée dans plusieurs études randomisées, notamment les études RESTORE, DRCR.Net, et les études RISE and RIDE [28–39–91].

Dans les études RESTORE et du DRCR.Net, le ranibizumab (0,5 mg) en monothérapie (RESTORE) ou en association à un traitement par laser différé d'au moins 6 mois (DRCR.Net) a été comparé à l'association de ranibizumab (0,5 mg) et de laser immédiat, versus un traitement par laser seul. Ces études ont montré une supériorité des bras avec ranibizumab par rapport au laser, avec un gain moyen de + 7,9 et 7,1 lettres à un an dans RESTORE, + 9 lettres à un an dans le DRCR.Net, versus un gain de 2,3 lettres (RESTORE) et de 4 lettres (DRCR.Net) pour les patients traités par laser seul, un résultat statistiquement significatif.

Ce résultat a été obtenu avec un nombre moyen de 7,4 injections dans RESTORE et 8 à 9 injections dans le DRCR.Net pendant la première année ; il s'est maintenu au cours de la deuxième et troisième année dans les deux études avec un besoin décroissant d'injections. A 5 ans, dans l'étude du DRCR.Net, plus de 50% des patients traités par ranibizumab n'avaient plus besoin d'injections [109].

Dans toutes les études, la tolérance au ranibizumab a été bonne, notamment sans excès d'accidents cardio-vasculaires.

Ces études ont montré également qu'un délai à l'initiation du traitement par ranibizumab s'accompagnait d'une moindre amélioration de l'acuité visuelle : dans les études RESTORE, RISE et RIDE, l'instauration d'un traitement par ranibizumab chez les patients initialement traités par laser, respectivement une et deux années après le début des études, a permis une amélioration de l'acuité visuelle chez ces patients, mais inférieure à celle des patients traités par ranibizumab dès le début de l'étude [110–111].

Enfin, l'étude RETAIN a évalué un schéma thérapeutique « Treat and Extend », après avoir atteint la phase de stabilisation de l'acuité visuelle : les patients ont été traités par injections intravitréennes avec des intervalles progressivement croissants. Ce schéma thérapeutique a été comparé à un schéma PRN, avec des résultats fonctionnels comparables.

Enfin, il a été montré un ralentissement de la progression de la RD chez les patients traités par ranibizumab pour leur œdème maculaire diabétique [112].

A la suite de l'étude RESTORE, le ranibizumab (Lucentis®), a obtenu une AMM européenne en 2012, révisée en 2014. D'après cette AMM, le Lucentis® est indiqué en cas d'OMD atteignant la région centrale, associée à une baisse de l'acuité visuelle significative.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, le Lucentis® devra être arrêté.

b.3- L'aflibercept (Eyléa®) :

L'efficacité de l'aflibercept pour l'OMD a été démontrée par les études VIVID et VISTA [113].

Dans ces études, deux schémas thérapeutiques (injections intravitréennes mensuelles de 2 mg d'aflibercept, ou série de 5 injections mensuelles suivies d'une injection de 2 mg tous les 2 mois, ont été comparées au traitement par laser : les

deux groupes de patients traités par l'aflibercept ont eu une amélioration rapide de l'acuité visuelle avec un gain moyen de 10 à 11 lettres à un an, significativement supérieur au gain obtenu avec le laser. Ce résultat s'est maintenu au cours de la deuxième année [114]. Aucune différence n'a été observée entre les 2 schémas thérapeutiques. Une moindre progression de la RD a été observée chez les patients traités par aflibercept.

L'aflibercept a obtenu en 2015 une AMM dans le traitement de l'OMD [113] :

- Indiqué pour la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD,
- La dose recommandée est de 2 mg d'aflibercept,
- A l'instauration du traitement, Eyléa® est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.
- Après les 12 premiers mois de traitement, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.
- Le DRCR.Net a comparé l'efficacité des 3 anti-VEGFs, le ranibizumab 0,3 mg, l'aflibercept 2 mg, et le bevacizumab 1,25 mg, administrés selon un même schéma thérapeutique dans une étude dénommée protocole T. Globalement, une efficacité clinique équivalente a été obtenue pour les 3 traitements. Mais, des différences d'efficacité ont été observées en fonction de l'acuité visuelle : lorsque l'acuité visuelle initiale était égale ou supérieure à 20/40, l'efficacité des trois traitements était identique.

En revanche, lorsque l'acuité visuelle était inférieure à 0,5, l'aflibercept était plus efficace que le ranibizumab à la dose de 0,3 mg ou le bevacizumab (+19, +14, et +12 lettres respectivement à un an).

b.4- le pegaptanib sodium ou Macugen® :

C'est un oligo-nucléotide qui se lie de façon spécifique à une seule isoforme du VEGF : le VEGF 165.

Une étude de phase II/III a évalué l'efficacité du traitement par IVT de pegaptanib vs placebo dans le traitement de l'OMD. Les 260 patients inclus avec un OMD ont bénéficié d'une IVT de pegaptanib tous les mois la première année puis en Pro Re nata (PRN) la deuxième année.

Un traitement par laser était possible dès 18 mois de traitement.

Les auteurs ont montré une amélioration de l'acuité visuelle de deux lignes ou plus à un an chez 36.8% des patients traités par 0.3 mg de pegaptanib vs 19.7% dans le groupe traité par placebo ($p=0,0047$), avec 9 injections en moyenne dans l'année.

Ces taux augmentent à 38.3% et 30% respectivement à deux ans. Les 260 patients inclus avec un OMD ont bénéficié d'une IVT tous les mois la première année puis en Pro Re nata (PRN) la deuxième année. Un traitement par laser était possible dès 18 mois de traitement. A la fin du suivi de 2 ans, les patients traités par pegaptanib avaient gagné en moyenne +6,1 lettres comparé à +1,3 lettres de patients traités par placebo [114].

La fréquence de réinjection pourrait diminuer au cours de la deuxième année.

c) Les corticostéroïdes :

La pathogénie de l'OMD est complexe et fait intervenir de nombreux facteurs, notamment des facteurs de croissance vasculaire (le VEGF-A principalement) et d'autres facteurs, pro-inflammatoires (IL-6, ICAM, TNF- α). Le mécanisme d'action des corticoïdes dans l'OMD est multifactoriel ; les corticoïdes permettent de stabiliser la BHR interne grâce à leurs propriétés anti-inflammatoire, anti-apoptotique, anti-œdémateuse et anti-angiogénique.

Trois types de corticostéroïdes sont utilisés dans le traitement de l'OMD par injection intravitréenne, l'acétonide de triamcinolone, la dexaméthasone et l'acétonide de fluocinolone.

Seuls l'implant de dexaméthasone (Ozurdex) et l'acétonide de fluocinolone (Iluvien) ont l'AMM pour le traitement de l'OMD.

Ces molécules sont des agonistes sélectifs des récepteurs glucocorticoïdes. Il existe plusieurs isoformes de ces récepteurs dans les tissus oculaires [115].

Le mécanisme d'action des corticostéroïdes passe par une action nucléaire et une action cytoplasmique ; le complexe stéroïde-récepteur migre jusqu'au noyau cellulaire pour agir sur les gènes impliqués dans les cascades de signalisation aboutissant à la rupture de la barrière hématorétinienne [116].

Ce complexe peut agir également sur des cibles cytoplasmiques pour inhiber le processus pathologique impliqué dans l'OMD. Solito et coll. ont montré qu'il active la libération de l'annexine-1, un modulateur du trafic des leucocytes.

Dans l'œdème maculaire diabétique, les corticostéroïdes stabilisent la vascularisation rétinienne et ont un rôle anti-angiogénique en inhibant l'expression du VEGF et diminuant la formation de nouveaux vaisseaux rétiniens.

Les corticostéroïdes permettent de rétablir l'intégrité de la BHR en maintenant les jonctions serrées des cellules endothéliales, et en protégeant les cellules de l'épithélium pigmentaire des effets du stress oxydatif, et contrôlent le mouvement des fluides à travers les canaux ioniques des cellules de Müller [117].

c.1- L'acétonide de triamcinolone :

Jonas a publié le premier cas de traitement d'un OMD par IVT de triamcinolone chez un patient ayant un œdème réfractaire aux autres traitements. Un gain visuel a été rapporté (amélioration de 1 à 4/10^e), mais avec un pic d'hypertonie à 30 mmHg.

Historiquement, l'acétonide de triamcinolone (Kénacort retard) était le premier corticostéroïde utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Une étude de phase II/III incluant 84 yeux de 52 patients, a comparé un groupe de patients traités par IVT de 4 mg de triamcinolone 6 semaines avant traitement par laser vs un traitement laser seul. Le nombre de patients ayant gagné ≥ 10 lettres était supérieur dans le premier groupe à 2 ans (36% vs 17% $p=0.0047$). La réduction de l'EMC n'était pas significativement différente dans les deux groupes [118–119–120].

Gillies et coll. ont mené une autre étude sur deux années pour comparer l'efficacité des IVT de triamcinolone au laser dans le traitement des OMD réfractaires dans un groupe traité par triamcinolone (4 mg) et un groupe placebo. L'étude a été étendue à 5 ans, avec la possibilité de traiter par triamcinolone les patients du deuxième groupe à partir de la deuxième année.

Les résultats après deux ans de suivi ont montré que l'amélioration de l'AV était supérieure avec le traitement par triamcinolone. Cette amélioration était maintenue chez 42% des patients après 5 ans de suivi. Il est intéressant de noter que le traitement initial par corticoïdes n'a pas permis de réduire le risque de récurrence de l'OMD comparé au groupe non traité initialement.

En 2008, Le DRCRnet a réalisé une étude prospective randomisée sur 2 ans incluant 840 yeux de 693 patients, et qui a montré que le traitement par laser était supérieur au traitement par triamcinolone (1 mg et 4 mg) à 2 ans. La moyenne de différence de gain visuel dans le groupe traité par laser vs les groupes traités par triamcinolone à 1 mg et 4 mg était de 3.5 ($p=0.02$) et 4.6 ($P=0.002$) [121].

En 2010, une étude DRCR.net a comparé l'efficacité du traitement par ranibizumab (0.5 mg) associé au laser concomitant ou différé, un traitement par 4 mg de triamcinolone et un traitement par laser seul. Les résultats à un an n'ont pas montré de différence significative entre le gain visuel moyen avec le laser seul ou associé à la trimacinolone.

L'analyse du sous-groupe de patients pseudophaques a montré un gain moyen d'AV supérieur dans le groupe des patients pseudophaques traités par triamcinolone (+8 ± 9 lettres) comparé au laser seul avec respectivement (+4 ± 14 lettres). Cette amélioration était comparable à celle des deux groupes traités par ranibizumab [120].

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés des IVT de triamcinolone sont le développement ou la progression d'une cataracte et une élévation de la pression intraoculaire (PIO) [118–121].

Certains auteurs ont montré que l'incidence de ces effets secondaires n'ont pas augmenté avec un traitement par acétonide de fluocinolone sur cinq ans [119].

Aucun effet systémique majeur des corticostéroïdes en intravitréen n'a été rapporté.

c.2- L'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) :

C'est un implant biodégradable, contenant 700 µg de dexaméthasone, à libération progressive. Sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 mois.

La dexaméthasone a une action glucocorticoïde 5 fois plus importante que la triamcinolone.

Les études de phase II et III ont montré l'efficacité de l'implant de dexaméthasone (0.7 mg ou 0.35 mg) dans l'amélioration de l'AV et la réduction de l'EMC dans l'OMD.

L'étude MEAD, comprenant deux essais randomisés multicentriques de phase III, a comparé l'efficacité d'un implant de dexaméthasone à 2 doses (0.7 mg ou 0.35 mg) à un placebo dans le traitement de l'OMD, avec un suivi de 3 ans. La proportion de patients ayant gagné ≥ 15 lettres était significativement supérieur dans les deux groupes traités par implant de dexaméthasone (22.2% et 18.4% pour les doses 0,7 et 0,35 mg respectivement) comparé au groupe traité par placebo (12%) ($p \leq 0.018$). La réduction de l'EMC était aussi plus importante dans les groupes traités [122–123].

Dans l'étude MEAD, une augmentation de la PIO de plus de 10 mmHg a été observée dans 27,7% et 24,8% des yeux traités par implant de dexaméthasone 0,7 mg et 0,35 mg respectivement, et un patient dans chaque groupe ayant reçu de la dexaméthasone a nécessité une chirurgie filtrante pour le glaucome.

Le taux de cataracte a été de 67,9% et de 64,1% pour les yeux traités par implant de dexaméthasone 0,7 mg et 0,35 mg respectivement.

Concernant la tolérance de la dexaméthasone, Boyer et coll. ont montré que 29.7% des patients traités par dexaméthasone ont présenté une élévation significative de la PIO (≥ 25 mmHg) comparé à 4.3% des patients non traités. Cette élévation est souvent transitoire et régresse sous traitement médicamenteux. Dans leur cohorte, seulement 1% des patients ont nécessité un geste chirurgical par laser pour contrôler la PIO. Un pic transitoire de la PIO est atteint 6 semaines après injection. Par ailleurs, 66% des patients phaqes ont développé une cataracte secondaire au traitement par dexaméthasone comparé à 20.4% dans le groupe non traité. L'incidence de la cataracte était plus importante à partir de la deuxième année.

Suite à l'étude MEAD, l'Ozurdex® a obtenu une AMM pour le traitement de l'OMD en 2015.

Il est indiqué chez les patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas, chez les pseudophaques, et chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

c.3- Implant d'acétonide de fluocinolone, (ILUVIEN®)

L'Iluvien® est un implant non biodégradable de 190 µg d'acétonide de Fluocinolone à libération prolongée, injecté dans la cavité vitrénne à l'aide d'une aiguille 25G.

C'est un micro-implant stéroïdien constitué d'un matériau non biodégradable à base de polyamide. Il délivre 0,2 µg tous les jours pendant 3 ans. Il possède l'AMM dans le traitement de l'OMD depuis 2013. Il est indiqué dans la baisse d'acuité visuelle associée à l'OMD chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est insuffisante.

Les études randomisées FAME A et B ont démontré l'efficacité de ce traitement par rapport à un placebo pour améliorer l'acuité visuelle chez des patients atteints d'OMD réfractaire au laser.

Une sous-analyse a montré un bénéfice visuel plus important chez les patients rapportant une durée d'OMD supérieure à 3 ans. Des effets secondaires ont été rapportés. Presque tous les patients phaqes ont développé une cataracte à 3 ans. L'incidence d'une augmentation de la PIO (37,1% et 45,5%, pour la faible et haute dose respectivement), le besoin d'un traitement hypotonisant (38,4% et 47,3%, respectivement), la nécessité d'une chirurgie filtrante (4,8% et 8,1%, respectivement), et une trabéculoplastie (1,3% et 2,5%, respectivement) ont été supérieurs dans les 2 groupes traités par fluocinolone par rapport au groupe placebo.

L'Iluvien[®] a une AMM pour le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.

d) La photocoagulation au laser

Le traitement par laser a été pendant de nombreuses années le seul traitement disponible pour l'OMD, et est longtemps resté le traitement de référence de l'OMD.

L'étude de l'ETDRS avait montré que le laser permettait de réduire de 50% la baisse d'acuité visuelle à 3 ans des yeux présentant un OMD « cliniquement significatif », c'est à dire menaçant ou atteignant le centre de la macula. Une amélioration de l'acuité visuelle était rarement observée et environ 15% des yeux à 3 ans continuaient à perdre de la vision malgré le traitement par laser [93].

Récemment, le DRCR.Net a montré des résultats plus favorables du laser que ceux de l'ETDRS, puisqu'environ 25% des yeux traités par laser ont présenté un gain de 2 lignes ou plus après 2 ans de suivi, mais l'effet bénéfique du traitement par laser est retardé et n'apparaît que plusieurs mois après le traitement [124–125].

Néanmoins, d'une part la distinction entre le laser focal et le laser en grille maculaire n'a pas été faite dans ces études, d'autre part la réalisation du laser en grille n'est pas standardisée entre les études, rendant difficile toute conclusion formelle.

L'association de la photocoagulation au laser au traitement par anti-VEGFs n'a pas démontré d'effet supérieur par rapport au traitement par anti-VEGFs seul.

Dans le DRCR.Net, les yeux traités par ranibizumab ont obtenu un gain d'acuité visuelle moindre que ceux traités par ranibizumab associé à un traitement par laser différé d'au moins 6 mois (la grande majorité de ce groupe de patients n'a pas reçu de traitement de laser) [126].

Le seul bénéfice retrouvé dans cette étude à l'adjonction d'un traitement par laser immédiat est la diminution du nombre d'IVT avec une différence du nombre médian d'IVT de 4 IVT en moins en faveur du traitement avec laser immédiat, à 5 ans. Les mécanismes d'action du laser sont incomplètement compris, mais on pense qu'il peut y intervenir :

- La fermeture par coagulation et thrombose in situ des lésions microvasculaires qui fuient par manque d'étanchéité (ex : microanévrismes),
- La stimulation de la fonction de pompe de l'épithélium pigmentaire rétinien, avec remplacement de cellules déficientes par des cellules saines,
- La meilleure diffusion de l'oxygène depuis la choroïde à travers les cicatrices de photocoagulation qu'à travers des cellules visuelles en état d'hypoxie chronique

- La diminution de la diffusion passive à travers les vaisseaux maculaires.

Enfin, des complications du traitement par laser ont été décrites : scotomes paracentraux, impacts fovéolaires accidentels, néovascularisation choroïdienne développée à partir d'une cicatrice de photocoagulation, extension progressive des cicatrices de photocoagulation au pôle postérieur et en l'occurrence au niveau de la fovéola, entraînant une baisse d'acuité visuelle sévère.

e) **Le traitement chirurgical :**

L'OMD associé à une traction vitréo-maculaire est la seule forme clinique pour laquelle la chirurgie est indiquée de première intention. Cette forme d'OM est rare : elle concernerait moins de 5 % des œdèmes. Elle est définie par une caractéristique anatomique précise : le sommet de l'œdème en OCT est au niveau ou en dessous de la hyaloïde postérieure partiellement décollée.

Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique anatomique et fonctionnel de la vitrectomie en cas d'OMD associée à une traction vitréo-maculaire avérée, ou à une membrane épimaculaire épaisse et rétractile [127].

En l'absence de traction, les résultats de la vitrectomie ne sont pas probants. Plusieurs études randomisées ont été réalisées, utilisant des protocoles de traitement variables. Mais les résultats sont discordants. Une méta analyse récente sur l'effet de la vitrectomie sur l'OMD a conclu ainsi : « Il y'a peu de preuve en faveur d'une intervention chirurgicale pour œdème maculaire diabétique en l'absence de membrane épirétinienne ou de traction vitréo-maculaire. Bien que l'effet de la vitrectomie semble supérieur à celui du laser sur la structure de la rétine à 6 mois, il n'y a plus de bénéfice prouvé à 12 mois. De plus, il n'y a aucune preuve suggérant une supériorité de la vitrectomie sur le laser en termes de résultats visuels. »

f) Les autres traitements :**f.1 – les antiagrégants plaquettaires :**

Deux études ont montré l'effet bénéfique des (ticlopidine et aspirine à 1g/j) pour ralentir l'augmentation de nombre de microanévrismes, l'effet de la ticlopidine n'étant observé que chez les diabétiques insulino-dépendants. Mais l'effet observé n'a pas été considéré comme suffisamment cliniquement significatif pour que ces traitements soient recommandés pour la rétinopathie diabétique.

L'EDTRS n'a pas démontré d'effet bénéfique de l'aspirine (à 650mg/j) sur l'évolution de la rétinopathie diabétique évoluée ; cependant il n'existe pas d'effet délétère de l'aspirine notamment pas de risque majoré d'hémorragie en cas de rétinopathie diabétique proliférante.

f.2– Les inhibiteurs de la protéine kinase C- β :

On observe une augmentation de l'activité de la protéine kinase C- β au cours de l'hyperglycémie dans le diabète, via l'activation de la voie du diacylglycérol.

La PKC- β intervient dans la signalisation intracellulaire du VEGF.

Il existe deux molécules anti-PKC par voie orale :

- Une molécule non-spécifique — PKC412 : elle inhibe aussi bien toutes les isoformes de PKC que les récepteurs VEGF 1 et 2, montrant une efficacité avec réduction significative de l'épaisseur maculaire dans une étude randomisée de l'œdème maculaire diabétique, mais entraînant des effets secondaires importants (diarrhée, nausées, vomissements et cytolyse hépatique), nécessitant l'arrêt du traitement chez 22 % des patients recevant la dose de 150 mg/j).
- Une molécule spécifique — le ruboxistaurin : spécifique de la PKC- β , elle est très bien tolérée. Son efficacité a été démontrée à la dose de 32 mg/j chez les patients atteints de rétinopathie diabétique non proliférante sévère.

En revanche, il n'a été noté aucun effet sur la progression de la rétinopathie diabétique.

Cela est sans doute dû au fait que :

- L'activation de la PKC- β intervient tôt dans le diabète, avant même l'apparition de la rétinopathie, et chez les sujets de l'étude, les modifications structurelles et biochimiques rétiniennes étaient au-delà de la possibilité d'action d'une inhibition de la PKC- β .
- L'activité antiproliférative de la RBX est moindre que son activité anti perméabilité (66).

6.3- Recommandations du traitement :

a) Quand traiter l'OMD ?

a.1. En l'absence de baisse de l'acuité visuelle :

La prévention primaire par l'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable (notamment équilibre glycémique et de la pression artérielle).

Outre l'équilibration des facteurs systémiques, le seul traitement recommandé lorsque l'acuité visuelle est normale, est le traitement par laser, indiqué en cas d'OMD focal.

a.2. S'il existe une baisse de l'acuité visuelle significative :

- S'il existe un grand déséquilibre des facteurs systémiques « inaugural », sans prise en charge antérieure, on peut attendre 2 à 3 mois avant d'instaurer un traitement par injections intravitréennes, l'équilibration des facteurs systémiques pouvant permettre d'améliorer l'OMD qui n'est pas considéré comme urgence thérapeutique.
- Sinon, même s'il n'y a pas d'urgence à traiter, il est recommandé de ne pas trop attendre, un trop grand retard à la mise en route du traitement par injections étant délétère.

b) Comment traiter ?**b.1. En l'absence de baisse d'acuité visuelle significative :**

Outre l'équilibre des facteurs systémiques, le seul traitement à envisager est le laser :

- OM sans atteinte centrale : le traitement par laser est indiqué en cas d'OM modéré. Le traitement sera réalisé avec une intensité modérée, et à distance prudente du centre de la macula. Seules les lésions (notamment les microanévrismes) situées à plus de 750 à 1000 microns du centre de la macula seront traitées. L'application d'impacts de laser plus proches du centre de la macula, n'est pas recommandée.
- OM sévère (avec atteinte centrale) : si l'OMD est surtout secondaire à des diffusions à partir de microanévrismes, un traitement par laser peut être réalisé. Sinon, une surveillance est recommandée (pas d'indication préventive aux IVT en l'absence de données complémentaires du fait du risque d'endophtalmie et de la possible amélioration spontanée de l'OMD).

b.2. En cas de baisse d'acuité visuelle significative due à un OMD sévère (c'est à dire avec atteinte centrale) :

- Une vitrectomie peut être proposée en cas d'OMD tractionnel : c'est à dire s'il existe une traction vitréo-maculaire évidente en OCT, ou une membrane épimaculaire épaisse.
- S'il existe un doute sur l'existence d'une traction, une vitrectomie pourra être proposée devant l'échec des traitements par injections intravitréennes.
- En l'absence de traction, un traitement par injections intravitréennes sera proposé de première intention. Seul ce traitement permettra d'obtenir un gain rapide d'acuité visuelle.
- Il sera éventuellement complété ultérieurement par un traitement par laser.

- Trois traitements peuvent être proposés en première intention devant un OMD sévère associé à une baisse de l'acuité visuelle : les anti-VEGFs (ranibizumab et aflibercept) ou l'implant de dexaméthasone.
- Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGFs sera proposé de première intention chez les patients présentant un OMD atteignant la région centrale associé à une baisse d'acuité visuelle,
- D'autant plus qu'il existe une ischémie rétinienne périphérique sévère, et à fortiori une rubéose irienne.
- En l'absence de contre-indications aux anti-VEGFs : antécédents cardiovasculaires récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois théoriquement), grossesse.
- Mais, à condition qu'un suivi mensuel soit possible, indispensable au cours de la 1^{ère} année.
- Ce traitement sera proposé également en cas de contre-indications à l'Ozurdex®.
- Le choix entre les 2 anti-VEGFs disponibles, Lucentis® et Eyléa® sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison en face à face entre les 2 traitements aux doses commercialisées en Europe.
- Le traitement par injections intravitréenne d'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) pourra être proposé de première intention, conformément à l'AMM, chez le patient pseudophaque et chez le patient phaqué, pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible (difficultés de déplacement, patient peu compliant, ou ne souhaitant pas venir tous les mois), ou lorsqu'il existe des contre-indications au traitement par anti-VEGFs. S'il s'agit d'un sujet jeune, dont le cristallin est clair, il devra être prévenu du risque de cataracte.

- Ce traitement est contre-indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré, d'aphaquie, en présence d'un implant à fixation irienne, ou d'une iridectomie périphérique de grande taille, en cas d'antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose...).
- Un traitement par laser pourra être associé secondairement au traitement par injections intravitréennes, sur les zones d'OM périfovéales persistantes, en respectant les précautions déjà énoncées. En cas d'inefficacité du traitement intravitréen initial, un changement de traitement par une des autres molécules pourra être réalisé, en respectant les contre-indications respectives.
- Enfin, le traitement par ILUVIEN® pourra être proposé aux patients non répondeurs aux traitements par anti-VEGFs. S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de courte durée a déjà été démontrée, et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes. On pourrait néanmoins le tenter aussi en cas d'échec sous Ozurdex®.

c) Schéma thérapeutique et de surveillance :

c.1. Traitement par Ranibizumab Lucentis® : il sera réalisé selon le schéma suivant :

- Traitement d'induction par 3 à 4 injections mensuelles.
- S'il existe une amélioration de l'acuité visuelle et/ou une diminution de l'épaisseur maculaire à l'issue de cette phase (gain AV \geq 10 lettres ou réduction de l'EMC \geq 10 %), le traitement sera poursuivi mensuellement jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale ainsi que la réduction maximale de l'épaississement rétinien maculaire soient atteints, c'est à dire jusqu'à ce qu'il n'y a une stabilisation de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire centrale pendant

trois évaluations mensuelles successives (STABILISATION : variation de l'AV \leq 5 lettres et variation de l'EMC $<$ 10 % au cours de 3 évaluations successives).

- Après cette phase, deux stratégies sont possibles :
- soit suivi mensuel (ProReNata, PRN), et reprise des injections en cas de diminution de l'acuité visuelle et /ou augmentation de l'épaisseur maculaire.
- soit stratégie « Treat and extend » comprenant des injections fixes réalisées avec des intervalles croissants et une reprise des injections plus fréquentes en cas de récurrence de l'OMD.
- Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par Lucentis® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

c.2. Traitement par Aflibercept Eyléa® :

- Il sera réalisé selon le schéma fixe de l'AMM.
- A l'instauration du traitement, Eyléa® est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. L'AMM d'Eylea® indique qu'il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections durant la première année.
- Il est recommandé néanmoins de s'assurer d'une réponse fonctionnelle et/ou anatomique au traitement après 3 à 4 injections.
- Ultérieurement, il peut être utile en fonction du contexte clinique de réaliser, un bilan fonctionnel et morphologique supplémentaire entre les injections.
- Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par Eyléa® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.
- Après les 12 premiers mois de traitement par Eyléa®, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.

c.3. Traitement par implant de dexaméthasone Ozurdex® :

- Après la première injection, des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois (comprenant la mesure de la tension oculaire, l'acuité visuelle et l'OCT) sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire.
- En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé dans les 15 jours suivant l'injection, uniquement après la 1^{ère} injection.
- Lors de la deuxième injection, en l'absence d'hypertonie constatée lors de la première injection, un seul contrôle pressionnel entre 1 et 2 mois post-injection est recommandé.
- Lors des injections ultérieures, la visite de 4 mois post-injection permet d'évaluer la pérennité de l'action de la molécule afin de définir la nécessité de réinjection.
- Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la première injection, ou si une hypertonie oculaire sévère non contrôlable survient, le traitement par Ozurdex® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

c.4. Traitement par bevacizumab AVASTIN :

- Dans notre série, on commence par l'administration mensuelle de 3 IVT initiales à la dose de 1,25 mg et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives.
- Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.
- Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois. Il s'agit donc d'un traitement fonctionnel et l'objectif est d'obtenir une stabilisation visuelle.

- En cas d'amélioration de l'acuité visuelle, les injections mensuelles seront poursuivies jusqu'à obtenir le gain maximal et la stabilisation de l'acuité visuelle (3 points de stabilité à 3 examens successifs).
- Lorsque l'acuité visuelle baisse, le traitement est repris.
- En l'absence d'amélioration de l'acuité visuelle après 3 injections, il n'est pas utile de poursuivre le traitement

c.5. Traitement par Iluvien® :

- Des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire.
- En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé au septième jour.
- Le contrôle de la pression oculaire sera poursuivi ultérieurement tous les trois mois, car l'apparition de l'hypertonie peut être retardée.

d) Démarche thérapeutique devant un œdème maculaire diabétique.

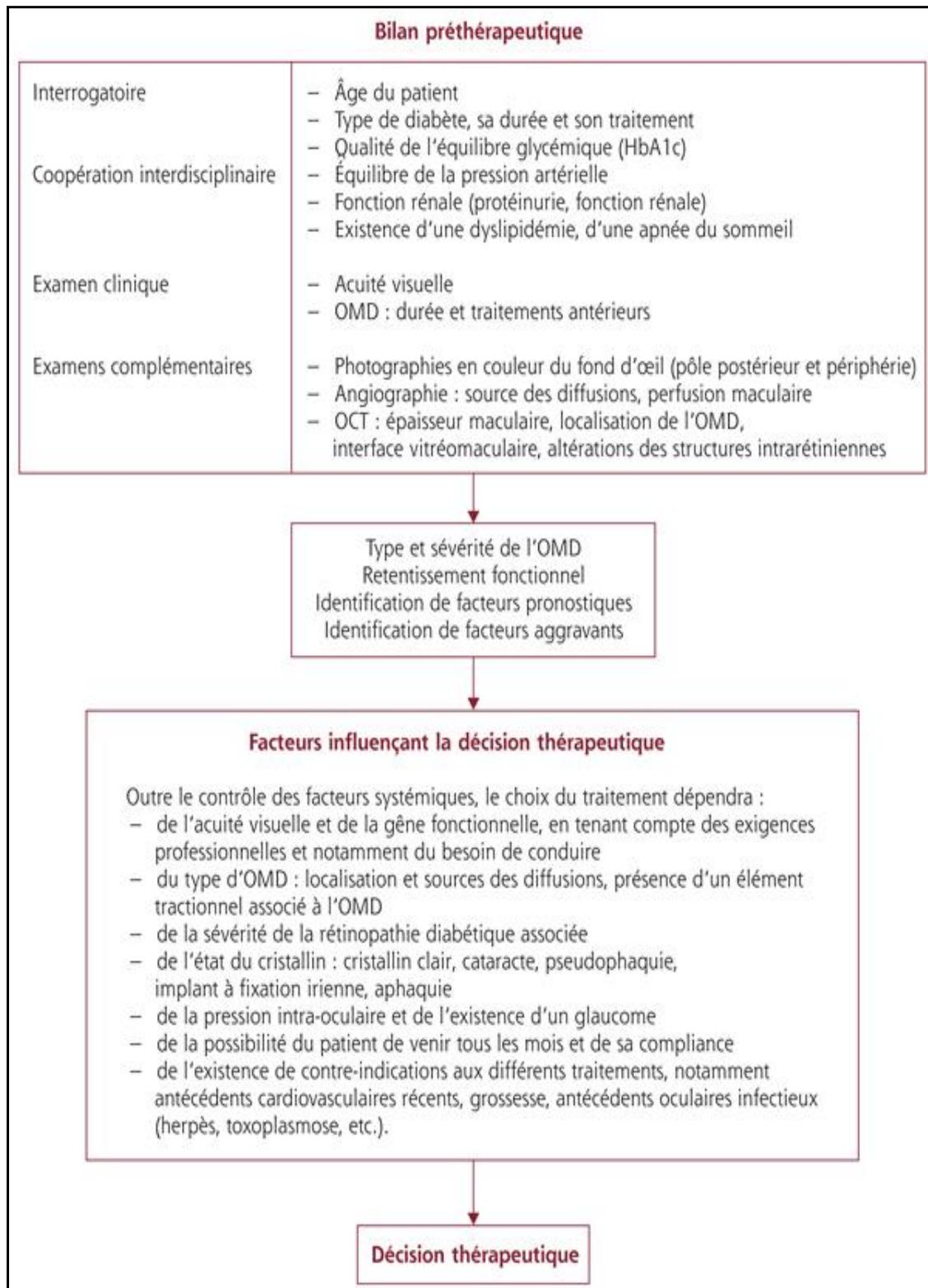


Figure 52. Démarche thérapeutique devant un œdème maculaire diabétique.

CONCLUSION

L'œdème maculaire diabétique constitue un problème de santé publique dans notre pays responsable d'une baisse de la qualité de vie et est la principale cause de malvoyance chez les patients diabétiques.

La durée d'évolution du diabète ainsi que le mauvais contrôle du diabète et de la TA sont considérées comme étant les principaux facteurs de risque de l'OMD.

Pendant longtemps, le seul traitement de l'OMD, outre l'équilibration des facteurs systémiques, était la photocoagulation au laser.

Actuellement, L'arsenal thérapeutique de l'œdème maculaire diabétique s'est élargi et comprend, l'équilibre des facteurs systémiques, la photocoagulation au laser, les injections intravitréennes (IVT) d'anti Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs) et de corticoïdes et la vitrectomie.

L'injection intra vitréenne de bevacizumab a prouvé son efficacité dans le traitement de l'OMD diffus à court terme en améliorant l'acuité visuelle des patients.

Vu la rareté des effets indésirables et la technique d'injection qui est facile et simple à réaliser, elle semble ainsi être une alternative de traitement pour les patients diabétiques atteint d'œdème maculaire diffus.

Notre conviction est que le traitement de l'œdème maculaire fera appel à une combinaison de méthodes thérapeutiques vu l'aspect multifactoriel de cette pathologie, cette combinaison sera basée sur l'équilibre des facteurs généraux, les injections intra-vitréennes pour leur effet à court terme, et la photocoagulation au laser pour ses effets à long terme.

Cependant d'autres facteurs interviennent dans la récupération visuelle notamment l'ancienneté de l'installation de l'œdème maculaire diabétique, l'épaisseur fovéale importante et les anomalies structurelles rétiniennes d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'une prévention adéquate.

RESUME

RESUME

TITRE : Œdème maculaire diabétique : efficacité des injections intravitréennes de Bevacizumab

AUTEUR : Mr OUADDI Ayoub

RAPPORTEUR DE THESE : Professeur EL OUAFI Aziz

MOTS CLES : Œdème maculaire diabétique – Rétinopathie diabétique – Injection intravitréenne – Anti-VEGF – Bevacizumab

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est défini par l'épaississement de la rétine maculaire avec accumulation du liquide et de protéines dans le milieu extracellulaire en rapport avec la microangiopathie diabétique.

Il représente la première cause de malvoyance chez les patients diabétiques.

Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service d'ophtalmologie de l'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, incluant 60 patients (100 yeux) avec une légère prédominance masculine, traités par injection intravitréenne de Bevacizumab et qui ont reçu en moyenne 7 injections avec des extrémités allant de [3 à 9] injections.

Le but de notre étude est d'étudier l'efficacité des injections intravitréennes de Bevacizumab (Avastin) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique en pratique clinique, en évaluant essentiellement le résultat fonctionnel par la mesure de l'acuité visuelle et anatomique en mesurant l'épaisseur maculaire centrale par le biais de la tomographie par cohérence optique (OCT).

Les résultats de notre étude ont montré une amélioration de l'acuité visuelle de 18.4 L selon l'échelle ETDRS avec une diminution de l'épaisseur maculaire centrale estimée à $-157.53 \mu\text{m}$ sur 12 mois.

Les effets indésirables dans la littérature sont rares et sur l'ensemble des cas traités de notre série, la tolérance du traitement par injection de Bevacizumab était bonne, ce qui rejoint les données de la littérature.

Plusieurs études sont nécessaires pour démontrer que l'administration de bevacizumab en intra vitréen améliore le pronostic visuel, sans effets secondaires, et ce à long terme.

Au total, Les injections intravitréennes de Bevacizumab ont montré leur efficacité dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique, en améliorant l'acuité visuelle et diminuant l'épaisseur maculaire centrale.

SUMMARY

TITLE : Diabetic macular edema: effectiveness of intravitreal injections of Bevacizumab

AUTHOR : Mr OUADDI Ayoub

THESIS REPORTER : Professor EL OUAFI Aziz

KEYWORDS : Diabetic macular edema – Diabetic retinopathy – Intravitreal injection – Anti-VEGF – Bevacizumab

Diabetic macular edema (DME) is defined as thickening of the macular retina with accumulation of fluid and proteins in the extracellular medium in relation to diabetic microangiopathy.

It represents the leading cause of visual impairment in diabetic patients.

We conducted a retrospective study in the ophthalmology department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes, including 60 patients (100 eyes) with a slight male predominance, treated by intravitreal injection of Bevacizumab and who received an average of 7 injections with extremes ranging from [3 to 9] injections.

The aim of our study was to investigate the efficacy of intravitreal injections of Bevacizumab (Avastin) in the treatment of diabetic macular edema in clinical practice, mainly by evaluating the functional outcome by measuring visual acuity and anatomical outcome by measuring central macular thickness through optical coherence tomography (OCT).

The results of our study showed an improvement in visual acuity of 18.4 L according to the ETDRS with an estimated decrease in central macular thickness of – 157.53 μm over 12 months.

Adverse events in the literature are rare and in all treated cases in our series, the tolerance of Bevacizumab injection treatment was good, which is in line with the data in the literature.

Several studies are needed to demonstrate that intravitreal bevacizumab administration improves visual prognosis, without side effects, and this in the long term.

Overall, intravitreal injections of Bevacizumab have been shown to be effective in the treatment of diabetic macular edema, improving visual acuity and decreasing central macular thickness.

ملخص

العنوان: الوذمة البقعية السكرية: فعالية الحقن بالبيفاسيزوماب داخل الجسم الزجاجي

المؤلف: السيد وادي أيوب

مقرر الرسالة: الأستاذ الوافي عزيز

الكلمات الرئيسية: الوذمة البقعية السكرية - اعتلال الشبكية السكري - الحقن داخل الجسم الزجاجي - مضادات VEGF - بيفاسيزوماب

تُعرف الوذمة البقعية السكرية (DME) بأنها سماكة الشبكية البقعية مع تراكم السوائل والبروتينات في البيئة خارج الخلية المرتبطة باعتلال الأوعية الدقيقة السكري وهو السبب الرئيسي لضعف الرؤية لدى مرضى السكري.

أجرينا دراسة بأثر رجعي في قسم طب العيون في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس، بما في ذلك 60 مريضاً (100 عين) مع غلبة طفيفة للذكور، تم علاجهم عن طريق الحقن داخل الزجاجية من بيفاسيزوماب والذين تلقوا عدد من الحقن تتراوح بين 3 و9 حقن.

الهدف من دراستنا هو دراسة فعالية الحقن داخل الجسم الزجاجي لـ بيفاسيزوماب في علاج الوذمة البقعية السكرية في الممارسة السريرية، من خلال تقييم النتيجة الوظيفية بشكل أساسي عن طريق قياس حدة البصر وسماكة البقعة المركزية من خلال التصوير المقطعي البصري.

أظهرت نتائج دراستنا تحسناً في حدة البصر بمقدار 18.4 لثراً وفقاً لمقياس ETDRS مع انخفاض في سمك البقعة المركزية يقدر بـ -157.53 ميكرومتر على مدار 12 شهراً.

الأثار العكسية في الأدبيات نادرة وفي جميع الحالات المعالجة في سلسلتنا، كان تقبل العلاج عن طريق الحقن بيفاسيزوماب جيد، وهو ما يتوافق مع البيانات الواردة في الأدبيات.

هناك حاجة إلى العديد من الدراسات لإظهار أن إعطاء بيفاسيزوماب عن طريق الحقن داخل الجسم الزجاجي يحسن التشخيص البصري دون آثار جانبية على المدى الطويل.

بشكل عام، ثبت أن حقن بيفاسيزوماب داخل الجسم الزجاجي فعالة في علاج الوذمة البقعية السكري، وتحسين حدة البصر وتقليل سماكة البقعة الصفراء المركزية.

ANNEXES

Données Paracliniques :**Angiographie rétinienne :**

- ZAC : normale élargie
- OM : focal AAO
- Diffus : non cystoïde cystoïde mixte
- Présence de : AMIR micro anévrisme

OCT maculaire :

- Dépression fovéale : normale réduite effacée
- OM : focal :
- Diffus : cystoïde non cystoïde
- Présence d'exsudat : extra rétro fovéolaire
- Quantification de l'OM : EMC EM

Les données de la prise en charge :

- Équilibre des FDR : oui non
- Côté : droit gauche
- Nombre d'IVT par œil :
- Suivi :
- AV finale : après 3 mois
Après 6 mois
- Suivi OCT :
 - OM : EM EMC
 - Exsudat :
 - DSR : disparition diminution persistance
 - Complications :

BIBLIOGRAPHIE

1) Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE.

Histology of the human eye: an atlas and textbook. Philadelphia: WB Saunders; 1971.

2) Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE.

Human photoreceptor topography. J Comp Neurol 1990; 292: 497-523.

3) Omri S, Omri B, Savoldelli M, et al.

The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications. Clin Ophthalmol 2010 ; 4 : 183-195.

4) Matet A, Savastano MC, Rispoli M, et al.

En face optical coherence tomography of foveal microstructure in full-thickness macular hole: a model to study perifoveal Müller cells. Am J Ophthalmol 2015 ; 159 : 1142-1151 e3.

5) Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al.

Müller cells in the healthy and diseased retina. Prog Retin Eye Res 2006 ; 25 : 397-424.

6) B.Karteliq, F .Frouin

Anatomie microscopique de la rétine et anatomopathologie de l'oedème maculaire diabétique.

Rapport SFO 2016 chapitre II page 13.

7) MASSIN P, PAQUES M.

Epidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique.

Encycl Méd Chir (Elsevier), Paris.

Ophthalmologie 2001, 21-240-F- 10, 6p.

8) Salesse C.

Physiologie du signal visuel rétinien : de la photo transduction jusqu'au cycle visuel.

EMC Ophthalmologie 2016; 13:1—12 [Article 21-026-K-010].

9) Kawamura S, Tachibanaki S.

Rod and cone photoreceptors:molecular basis of the difference in their physiology.

CompBiochem Physiol A Mol Integr Physiol 2008; 150:369—77.

10) Tachibanaki S, Shimauchi–Matsukawa Y, Arinobu D, KawamuraS.

Molecular mechanisms characterizing cone photo responses.

Photochem Photobiol 2007; 83:19—26

11) Fukuhara A, Irie K, Nakanishi H, et al.

Involvement of nectin in the localization of junctional adhesion molecule at tight junctions.

Oncogene 2002; 21: 7642–55.

12) Suzuki A, Ishiyama C, Hashiba K, et al.

aPKC kinase activity is required for the asymmetric differentiation of the premature junctional complex during epithelial cell polarization.

J Cell Sci 2002; 115: 3565–73.

13) Hori S, Ohtsuki S, Hosoya K, et al.

A pericyte–derived angiopoietin–1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie–2 activation in vitro.

J Neurochem 2004 ; 89 : 503–13.

14) Choi YK, Kim JH, Kim WJ, et al.

AKAP12 regulates human blood–retinal barrier formation by downregulation of hypoxia–inducible factor–1alpha.

J Neurosci Off J Soc Neurosci 2007; 27: 4472–81.

15) Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, et al.

Angiopoietin–1 protects the adult vasculature against plasma leakage.

Nat Med 2000; 6: 460–3.

16) Antonetti DA, Wolpert EB, Demaio L, et al.

Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin.

J Neurochem 2002; 80: 667–77.

17) Edelman JL, Lutz D, Castro MR.

Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood–retinal and blood–aqueous barrier breakdown.

Exp Eye Res 2005; 80: 249–58.

18) Rizzolo LJ, Peng S, Luo Y, Xiao W.

Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. Prog Retin Eye Res 2011; 30: 296–323.

19) Omri S, Behar–Cohen F, Rothschild PR, et al.

PKC ζ mediates breakdown of outer blood–retinal barriers in diabetic retinopathy.

PLoS ONE 2013; 8: e81600.

20) Omri S, Omri B, Savoldelli M, et al.

The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications. Clin Ophthalmol 2010; 4: 183–95.

21) De Bock M, Wang N, Decrock E, et al.

Endothelial calcium dynamics, connexin channels and blood–brain barrier function. Prog Neurobiol 2013 ; 108 : 1–20.

22) Alexander JS, Elrod JW.

Extracellular matrix, junctional integrity and matrix metalloproteinase interactions in endothelial permeability regulation. J Anat 2002; 200:561–74.

23) Morita K, Sasaki H, Furuse M, Tsukita S.

Endothelial claudin: claudin–5/TMVCF constitutes tight junction strands in endothelial cells.

J Cell Biol 1999; 147: 185–94.

24) Zhang X, Zeng H, Bao S, et al.

Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell Biosci* 2014; 4: 27.

25) Das A, McGuire PG, Rangasamy S.

Diabetic Macular edema : pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1375-94.

26) Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW.

Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. The Penn State Retina Research Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 3561-8.

27) Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 23463-7.**28) Lloyd Paul Aiello, MD, PhD,1 Allison R et Al.**

Factors Associated with Improvement and Worsening of Visual Acuity 2 Years after Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema
Ophthalmology. 2010 May; 117(5): 946–953.

29) Wisniewska–Kruk J, Klaassen I, Vogels IM, et al.

Molecular analysis of blood–retinal barrier loss in the Akimba mouse, a model of advanced diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2014 ; 122 : 123–31.

30) Antonetti DA, Klein R, Gardner TW

Diabetic retinopathy.

N Engl J Med 2012; 366 : 1227–39.

31) Klaassen I, Van.Noorden CJ, Schlingzmann RO

Molecular basis of the inner blood–retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions

Progress in Retinal and Eye Research 2013; 34 : 19–48.

32) MASSIN P, PAQUES M.

Epidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique.

Encycl Méd Chir (Elsevier), Paris.

Ophthalmologie 2001, 21-240-F- 10, 6p.

33) Xu HZ, Le YZ.

Significance of outer blood-retina barrier breakdown in diabetes and ischemia.

Invest Ophthalmol Vis Sci 2011 ; 52 : 2160-4.

34) Omri S, Omri B, Savoldelli M, et al.

The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications.

Clin Ophthalmol 2010; 4 : 183-95.

35) Paulus YM, Gariano RF.

Diabetic retinopathy: a growing concern in an aging population.

Geriatrics 2009; 64:16-20.

36) KEIN R, KLEIN BEK, MOSS SE, CRUICKSHANKS KJ.

The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XVII. The 14- year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes.

Ophthalmology. 1998; 105:1801-15.

37) ZANDER E, HERFURTH S, BOHL B, HEINKE P, KOHNERT KD, ET AL.

Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and 2: * associations with risk factors.

Br J Ophthalmol. 2000; 84:871-6

38) JEDDI BLOUZA A, KHAYATI L, MALOUCHE N, SLIM B, AZEIZ S, ZOUARI B.

Facteurs de risque de l'œdème maculaire diabétique.

J Fr Ophthalmol. 2005;28:1033-1038.

39) Raman R, Rani PK, Reddi RS, et al.

Prevalence of Diabetic Retinopathy in India

journal.ophtla. February 2009Volume 116, Issue 2, Pages 311-318

40) DEDOV I, MASLOVA O et Al.

Prevalence of diabetic retinopathy and cataract in adult patients with type 1 and type 2 diabetes in Russia.

Rev Diabet Stud. 2009;6: 124—9

41) ROHIT VARMA, FARZANA CHOUDHURY et AIF

our-Year Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy and Macular Edema: The Los Angeles Latino Eye Study

American Journal of Ophthalmology · February 2010 VOL. 149, NO. 5

42) Flavio E. Hirai MD et Al.

Ten-Year Change in Vision-Related Quality of Life in Type 1 Diabetes: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy)

Ophthalmology 2011; 118:353-358

43) Francesco Semeraro a, Giovanni Parrinello b et Al.

Predicting the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients.

Journal of diabetes and its complications 25 (2011)292-297

44) Takahiro Horii, MD, Tomoaki Murakami, MD, Kazuaki Nishijima, MD.

Relationship between Fluorescein Pooling and Optical Coherence Tomographic Reflectivity of Cystoid Spaces in Diabetic Macular Edema

Ophthalmology 2012; 119:1047-1055

45) Askew DA et Al.

Diabetic retinopathy screening and monitoring of early stage disease in general practice: Design and methods

Contemp Clin Trials. 2012 Sep;33(5):969-75.

46) Pinar Altiaylik, Muhammed Necati Demir, Mehmet Akif Acar et Al.

Serum lipid profile in diabetic macular edema.

jdiacomp. July-August, 2009Volume 23, Issue 4, Pages 244-248

47) John Conrath, Amelie Lecleire-Collet, Ali Erginay et Al.

La maculopathie diabétique

STV, vol. 17, n° 8, octobre 2005

48) Pedro Romero-Aroca, Marc Baget-Bernaldiz, Juan Fernandez Ballart, et Al.

Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes.

Diabetes Res Clin Pract. 2011 Oct; 94(1):126-32

49) Johanna Seddon, et al.

Prevalence of Diabetic Retinopathy in Various Ethnic Groups: A Worldwide Perspective,

July-August, 2012 Volume 57, Issue 4, Pages 347-370

50) Ndoye Roth PA, Grange JD, Hajji Z.

Œdème maculaire cystoïde du diabétique et vitrectomie.

J Fr Ophtalmol, 2003; 26:3846.

51) Ronald Klein, MD, MPH, Michael D. Knudtson 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 Mar; 116(3): 497-503.

52) Wong TY, Klein R, Islam FM et al.

Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States.

Am J Ophthalmol. 2006 Mar; 141(3):446-455.

53) Jeppesen P, Bek T.

Impaired retinal autoregulation in small retinal arterioles before and after focal laser treatment for diabetic maculopathy.

Br J Ophthalmol 2006; 90:198-201.

54) Favard C, Guyot-Argenton C, Assouline M.

Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy.

Ophthalmology. 2010; 99:48-60

55) Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, et al.

A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes.

Diabetes. 2004 Nov ;53(11) :2883–92.

56) Raman R, Rani PK, Kulothungan V, et al.

Influence of serum lipids on clinically significant versus nonclinically significant macular edema: SN-DREAMS Report number 13.

Ophthalmology. 2010 Apr ;117(4) :766–72

57) F.Bequet .

Diagnostic clinique et exploration complémentaire

Rapport SFO 2016, chapitre V page 76

58) V.GUALIND, A ERGINAY.

Diagnostic clinique et exploration complémentaire

Rapport SFO 2016, chapitre V page 84

59) F. Varenne, V. Pagot–Mathis, V. Soler*

Œdème maculaire diabétique et autres maculopathies du sujet âgé diabétique

NPG : NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, GERIATRIE, 92 vol 16. – 2016(SFO)

60) Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al.

Split– spectrum amplitude– decorrelation angiography

with optical coherence tomography.

Opt Express 2012; 20: 4710–25.

61) Tokayer J, Jia Y, Dhalla AH, Huang D.

Blood flow velocity quantification using split–spectrum amplitude–decorrelation angiography with optical coherence tomography. Biomed Opt Express 2013; 10: 1909–24.

62) Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, et al.

Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood. Biomed Opt Express 2012; 3: 3127–37.

63) Kusahara S, Matsumiya W, Imai H, et al.

Evaluating dissociated optic nerve fiber layer appearance using en Face layer imaging produced by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2014; 232: 170–8.

64) Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al.

Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121: 1435–44.

65) Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, et al.

Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PLoS One* 2013; 8 : e81499.

66) Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ.

Retinal vascular layers in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomographic angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133 : 66–73.

67) Browings DJ,AtaweelMM,Bressler NM,Bressler SB,Scott IU.

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse?
Amj ophtalmol 2008; 146:649–55.

68) Wilkinson CP, FerrisIII 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; 110:1677–82

69) Massin, P, bailif. S Ceuzot, thers. C Fajunkochen. F, kodjik. F,

Diabetic macular edema: Diagnosis and pre-treatment work -up
(recommandation de la SFO)
Journal français d'ophtalmologie (2015)38, e187 e189.

70) Sinclair SH, Nesler C, Foxman B, et al.

Macular edema and pregnancy in insulin-dependent diabetes. Am J Ophthalmol 1984; 97 : 154-67.

71) Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al.

Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Diabetes Care 1995 ; 18 : 631-7.

72) Ringholm L, Vestgaard M, Laugesen CS, et al.

Pregnancy-induced increase in circulating IGF-I is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. Growth Horm IGF Res 2011 ; 21 : 25-30.

73) Loukovaara S, Harju M, Kaaja R, et al.

Retinal capillary blood flow in diabetic and nondiabetic women during pregnancy and postpartum period. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003 ; 44 : 1486-91.

74) Kim SJ, Belair ML, Bressler NM, et al.

A method of reporting macular edema after cataract surgery using optical coherence tomography. Retina 2008 ; 28 : 870-6.

75) Baker CW, Almukhtar T, Bressler NM, et al.

(Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Authors/Writing Committee.) Macular edema after cataract surgery in eyes without preoperative central-involved diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol 2013 ; 131 : 870-9.

76) Diabetic retinopathy clinical research network.

A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema.

Ophthalmology 2008 ; 115 : 1447-1449, 1449.e.1.-10

77) Mitchell, F. Bandello, U. Schmidt–Erfurth, RESTORE Study Group, et al.

The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema *Ophthalmology*, 118 (2011), pp. 615– 625

78) Michael J. Elman, MD,¹ Allison Ayala, MS,² Neil M et Al .

Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5–Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2015 Feb; 122(2): 375–381.

79) Pere Romero–Aroca.

Is laser photocoagulation treatment currently useful in diabetic macular edema
Med hypothesis discov innov ophthalmol journal 2015; 4 :5–8

80) Sivaprasad S, Dorin G.

Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema.
Expert Rev Med Devices. 2012Mar;9(2):189–97

81) Kohner EM, Hamilton AM, Joplin GF, Fraser TR.

Florid diabetic retinopathy and its response to treatment by photocoagulation or pituitary ablation. *Diabetes* 1976 ; 25 : 104–10.

82) Ben Mehidi A, Massin P, Guyot–Argenton C, et al.

Diabetic retinopathy in children and adolescents. *Diabetes Metab* 2003 ; 29 : 300–6.

83) Massin P, Erginay A.

Rétinopathie diabétique. 2nde éd. Issy–les–Moulineaux : Elsevier Masson ; 2010, 145 p.

84) 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 : 968–83.

85) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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 : 837–53.

86) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.

Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 381–9.

87) Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I.

Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications* 2004 ; 18 : 211–5.

88) Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al.

The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy : XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008;115:1859–68.

89) 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; 116:497–503.

90) Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE.

The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2010 ; 117: 63–70.

91) L L Knudsen, H-H Lervang, S Lundbye-Christensen, and A Gorst-Rasmussen

The North Jutland County Diabetic Retinopathy Study: population characteristics. *Br J Ophthalmol.* 2006 Nov ; 90(11) : 1404–1409.

92) KEIN 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.

93) UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP.

Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703–713.

94) Kiire CA, Porta M, Chong V.

Medical management for the prevention and treatment of diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 459–65.

95) Lim LS, Wong TY.

Lipids and diabetic retinopathy. *Expert Opin Biol Ther* 2012 ; 12 : 93–105.

96) Hadjadj S, Duly–Bouhanick B, Bekherras A, et al.

Serum triglycerides are predictive factor for the development and the progression of complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2004 ; 30 : 43–51.

97) Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, et al.

A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004 ; 53 : 2883–92.

98) Klein BE, Myers CE, Howard KP, Klein R.

Serum lipids and proliferative diabetic retinopathy and macular edema in persons with long-term type 1 diabetes mellitus : The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2015 ; 133 : 503–10.

99) Morton J, Zoungas S, Li Q, et al.

Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy : results of the ADVANCE study. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 2201–6.

100) Type 2 diabetes treatment :

French recommendations for good practice AFSSAPS HAS 2006.

Diabetes Metab 2006 ; 32 :643–648

101) HARSCH IA, SCHAHIN SP, BRUCKNER K.

the effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patient with obstructive sleep apnoeasynndrome and type2 diabetes. Respiration. 2004, 71 ;252–259

102) Kramer CK, de Azevedo MJ, da Costa Rodrigues T, Canani LH, Esteves J.

Smoking habit is associated with diabetic macular edema in Type 1 diabetes mellitus patients. J Diabetes Complications 2008 ; 22 : 430.

103) Intravitreal Bevacizumab (AVASTIN) Therapy for persistent diffuse diabetic macular edema, RETINA,

the journal of retinal and vitreous diseases, 2006, volume 26, number 9

104) Chung, Eun Jee MD; Roh, Mi In MD ; Kwon, Oh Woong MD; Koh, Hyoung Jun MD.

Effects of Macular Ischemia on the Outcome of Intravitreal Bevacizumab Therapy for Diabetic Macular Edema

Retina: July/August 2008 – Volume 28 – Issue 7 – pp 957–963

105) J. Fernando Arevalo, MD, FACS correspondence email, Jans Fromow– Guerra, MD, Hugo Quiroz–Mercado, MD, Juan G.

Primary Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Macular Edema

Results from the Pan–American Collaborative Retina Study Group at 6– Month Follow–up.

Ophthalmology April 2007Volume 114, Issue 4, Pages 743–750

106) Michel Michaelides, MD, FRCOphthlow asterisk,correspondenceemail, AndrewKaines, FRANZCOlow asterisk, Robin D. Hamilton et al .

A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study).

Ophthalmology. June 2010Volume 117, Issue 6, Pages 1078–1086.e2

107) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network¹, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM et al.

Relationship between Optical Coherence Tomography–Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema
Ophthalmology 2007 ; 14 : 525–536

108) Kang S.W., Park C.Y., Ham D.I.

The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema
Am J Ophthalmol 2004 ; 137 : 313–322

109) Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al.

Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5–Year Randomized Trial Results.
Ophthalmology. 2015 Feb;122(2):375–81.

110) Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al,

RIDE and RISE ResearchGroup. Longterm outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36– month results from two phase III trials: RISE and RIDE.
Ophthalmology. 2013 Oct;120(10):2013–22.

111) Schmidt–Erfurth U, Lang GE, et al;

RESTORE Extension Study Group. Three–year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study.
Ophthalmology. 2014 May;121(5):1045–53.

112) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al.

Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema.
N Engl J Med. 2015 Mar 26;372(13):1193–203.

- 113) Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al.**
Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema.
Ophthalmology. 2014 Nov;121(11):2247-54.
- 114) Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS; Macugen 1013 Study Group.**
A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema.
Ophthalmology. 2011 Jun;118(6):1107-18
- 115) Edelman JL.**
Differentiating intraocular glucocorticoids.
Ophthalmologica.2010;224(suppl 1):25-30.
- 116) Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A.**
Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema.
Clin Ophthalmol. 2015 Jul 16;9:1321-35
- 117) Célia A. Avelaira, Cheng-Mao Lin, Steven F. Abcouwer, António F. Ambrósio, and David A. Antonetti**
TNF- α Signals Through PKC ζ /NF- κ B to Alter the Tight Junction Complex and Increase Retinal Endothelial Cell Permeability
Diabetes. 2010 Nov; 59(11): 2872-2882.
- 118) Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, et al.**
Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial.
Ophthalmology 2011;118(5):866-872
- 119) Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, et al.**
Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema.
Ophthalmology 2009;116(11):2182-2187.

120) Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al

for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema.

Ophthalmology 2010;117(6):1064-1077.

121) Diabetic retinopathy clinical research network.

A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema.

Ophthalmology 2008 ;115 :1447-1449,1449.e.1.-10

122) Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr, et al.

Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema.

Ophthalmology.2014;121(10):1904-1914.

123) Danis RP, Sadda S, Cui H, Li X-Y, Hashad Y, Whitcup SM.

Anatomic outcomes with dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular edema: a pooled analysis of two randomized Phase III trials;

ARVO 2014 Annual Meeting; May 4-8, 2014; Orlando, FL.

124) WEST SD, NICOLL DJ, STRADLING JR,

prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type2 diabetes. THORAX, 2006. 61 :945-950

125) HARSCH IA, SCHAHIN SP, BRUCKNER K.

the effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patient with obstructive sleep apnoeasynndrome and type2 diabetes. Respiration. 2004, 71 ;252-259

126) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al.

Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun ;117(6) :1064-77.e35.

127) Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al.

Intravitreal avastin for macular edema secondary to retinal vein occlusion—a prospective study.

Br J Ophthalmol 2008 ;92 :518-22

128) OUISSAL RADOUANE

Les injections intra-vitréennes des anti-VEGF dans le traitement des OMD

Thèse en médecine 2018.

129) Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, Kampik A, Haritoglou C.

Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008 Oct;28(8):1053-60.



أطروحة رقم 22/043

سنة 2022

الوذمة البقعية السكرية: فعالية الحقن بالبيفاسيزوماب داخل الجسم الزجاجي

تجربة قسم علم أمراض العيون بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس

(بصدد 60 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/02/01

من طرف

السيد وادي أيوب

المزداد في 1996/11/29 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الوذمة البقعية السكرية - اعتلال الشبكية السكري - الحقن داخل الجسم الزجاجي - مضادات VEGF - بيفاسيزوماب

اللجنة

السيد سعيد إفرخاس الرئيس

أستاذ مبرز في علم أمراض العيون

السيد عزيز الوافي المشرف

أستاذ مبرز في علم أمراض العيون

السيد عزيز بازين الأعضاء

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد نبيل تويهم الأعضاء

أستاذ مبرز في علم أمراض الأذن والأنف والحنجرة