



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 092

Les injections intravitréennes des anti-VEGF dans le traitement des œdèmes maculaires diabétiques: À propos de 60 cas.

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/05/2018

PAR

Mme. **Ouissal RADOUANE**

Née Le 02 janvier 1992 à Guelmim

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Œdème maculaire diabétique – Injection intravitréenne –
Anti-VEGF – Bevacizumab.

JURY

M. **A. MOUTAOUAKIL**

Professeur d'Ophtalmologie

PRESIDENT

M. **M. KRIET**

Professeur agrégé en Ophtalmologie

RAPPORTEUR

Mme. **I. HAJJI**

Professeur agrégée en Ophtalmologie

M. **Y. QAMOUSS**

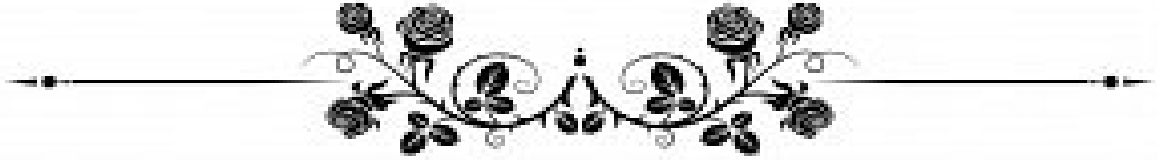
Professeur agrégé en Réanimation et Anesthésie

M. **H. BAIZRI**

Professeur agrégé de en Endocrinologie et Maladies
Métaboliques

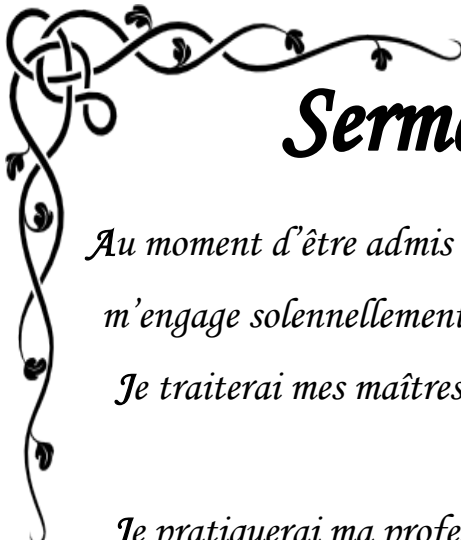
} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رب اوزعني ان اشكر نعمتك التي
انعمت علي وعلى والدي
وان اعمل صالحا ترضاه
وادخلني برحمتك في
عبادك الصالحين.

صدق الله العظيم



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

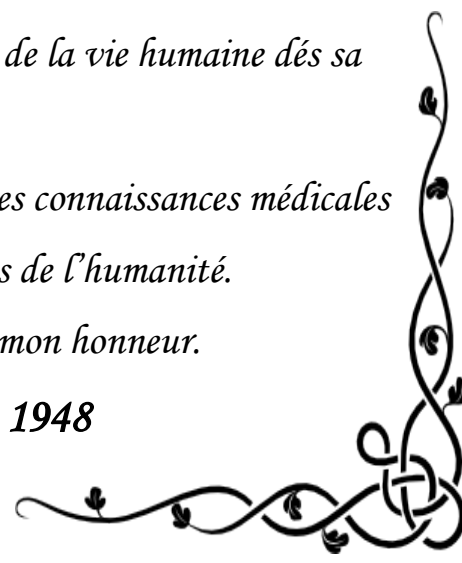
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie–obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto– rhino–laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie–réanimation
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie–clinique	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato–orthopédie
AMMAR Haddou	Oto–rhino–laryngologie	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie–obstétrique B	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie

ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BENELKHAIA BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)

BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo– phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUISS Youssef	Anesthésie– réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo– phtisiologie

EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	SORAA Nabila	Microbiologie – virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	KADDOURI Said	Médecine interne
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LALYA Issam	Radiothérapie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale

ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino – Laryngologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie– patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation

GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire
HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique		

LISTE ARRÊTÉE LE 05/10/2017

DÉDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.

*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant **mon parcours**, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif...*

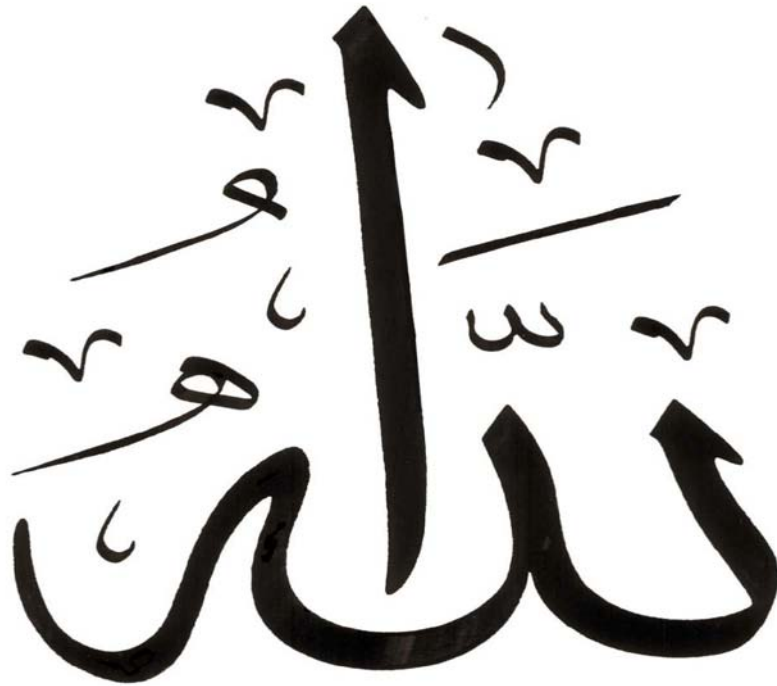
Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... ✍

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance... ✍*

Aussi, c'est tout simplement que... ✍



Je dédie cette thèse...



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

*A la mémoire de TITI *Fatima karim**

Toi qui nous a quitté voilà bientôt 15 ans, tu restes présente dans nos coeurs et pour tant de moments passés à tes cotés.

Rien au monde ne vaut tes sacrifices et tes efforts fournis jour et nuit pour notre bien être

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi.

Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi. Si la mort nous sépare, je ne t'oublierai jamais.

Puisse dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte miséricorde.

*A mon adorable tante et sœur *bouchra karim* et ma chère grande mère maternelle *LALLA zhor sabir *et*

Au-delà de l'éducation que vous m'avez prodiguée, vous avez toujours su me soutenir et m'épauler avec amour et savoir-faire.

Vos prières pour moi ont été un grand soutien moral tout au long de mes études.

Vous êtes pour moi un exemple de bonté, sacrifice, droiture, amour et honnêteté.

Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de vous.

Voilà le jour que vous avez attendu impatiemment. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma gratitude, ma considération et l'amour éternel que je vous porte.

Que cette thèse fruit de votre dévouement et vos sacrifices, vous soit tout particulièrement dédiée.

J'espère toujours être à la hauteur de ce que vous attendez de moi, et ne jamais vous décevoir.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur. afin que je puisse un jour vous rendre, ne serait-ce qu'un peu de ce que vous avez fait pour moi.

*A ma chère maman * LALLA Nozha karim **

Aimable, honorable, affable: Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

*A mon cher père *Radouane ahmed**

Aucun mot ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour ta personne, pour les sacrifices que vous avez consentis pour notre éducation, notre instruction et notre bien-être.

Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Vous m'avez toujours enseigné les vertus du courage, du respect, de l'intégrité et de la persévérance. C'est grâce à vos prières que j'ai pu tracer mon chemin.

J'ai le plaisir de vous dédier ce modeste travail. Je souhaite que cette thèse vous apporte la joie de voir aboutir vos espoirs et j'espère avoir été digne de votre confiance.

Puisse DIEU, le tout puissant te protéger du mal, te procurer bonheur, santé et longue vie.

*Mon cher frère *Anas* et sa femme *Dounia**

L'affection et l'amour fraternel que tu me portes m'ont soutenu durant mon parcours.

L'adorable, le tendre et le serviable .Je te dédie ce travail en témoignage de ma plus profonde reconnaissance de tout ce que tu as fait pour moi durant ces moments qu'on a vécu et qu'on va vivre ensemble inchaLAH.

C'est certainement grâce à toi que je suis là maintenant.

Je vous souhaite tout le bonheur du monde, une vie pleine de sérénité et d'amour

Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

*A mon cher frère *Rachid**

L'affection et l'amour fraternel que tu me portes m'ont soutenu durant mon parcours.

Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour toi et que je suis.

Parvenue à vous rendre fiers de votre sœur. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser vos rêves inchaLAH

A mon cher mari

Depuis que le destin nous a réunis, tu as toujours été avec moi, par ton cœur et ton esprit, rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers toi, ma considération pour les sacrifices consentis pour atteindre mes objectifs.

Je te remercie pour ta gentillesse, pour ta complicité, pour tout le bonheur que tu me procures, pour tout ce que nous partageons, ce que nous construisons et ce qui nous reste encore à construire...

Merci de m'avoir épaulé dans les moments les plus difficiles et d'avoir été toujours réconfortant et présent pour moi.

En ce jour j'espère réaliser cher mari un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi. Puisse Dieu, tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

*A Mes très chers oncles : MOHAMMED*MEHDI* ABDELLATIF*
MUSTAPHA**

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

votre compréhension et vos encouragements sont pour moi le soutien indispensable que toujours su m'apporter.

J'espère toujours être à la hauteur de ce que vous attendez de moi, et ne jamais vous décevoir.

*A ma chère tante maternel *nassíma karím**

Pour ton amour et le soutien dont vous m'avait fait preuve le long de mes études.

*Que la réalisation de ce travail soit le témoignage de mon affection.
Merci pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en
vous souhaitons une vie pleine de bonheur et de prospérité
Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé,
longue vie et bonheur.*

A ma chère soeur Ilham son mari rachid

Leurs fils aymane

Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer tout le respect et l'amour que je vous porte. Vous m'avez toujours donné de votre temps, de votre énergie.

Je vous dédie cette thèse avec tout mon amour.

Puisse DIEU le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse un jour vous rendre, ne serait-ce qu'un peu de ce que vous avez fait pour moi

A mes adorables nièces Loujayne lina , Nissrine et bassma,rania

A mes chers cousin et cousines

Lamiaa,chaímaa, reda, yahya,rayane,sifeddine,aya,nour,widad

A ma tante maternel khadíja karím

Dieu seul sait à quel point je vous aime. J'espère que ma thèse sera pour vous une source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre.

Puisse Dieu vous préserver du mal et vous procurer santé, bonheur, et une vie réussie

*A mon mes frères *ayoub símo et oussama**

*En gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apporté .
Vous m'avez soutenu, réconforté et encouragé sans oublié vos prières.
Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.*

A mes cher amis :sœurs et frères

*Dounia LAKWISS*tarek abnouje* Haïdar KHAIR *dounia JAAFARI*
nidal Okl* Saloua *zaynab ATKO*meryem AKAG* majda*maryama *
loubna LOUDAY,hind ,souad oubaha,hajar ,mina,Fayrouz zemed,*

Chaque instant en votre présence à mes côtés se transformait

Spontanément en un agréable souvenir.

*Vous étiez toujours là à mes côtés dans les moments les plus difficiles de toute
ma vie -chacun à sa manière- vous continuez à me prouver chaque instant
que j'ai des vrais sœurs et frères sur lesquelles je peux toujours compter
En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.
J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes
sentiments les plus chaleureux*

*Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard,
et soit la preuve du désir que j'avais depuis toujours pour vous honorer.*

*A ma cher belle-famille *famille EL BAHRAOUI **

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour vos prières,
soutien, encouragement, et affection. J'espère que vous trouverez, à
travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes
vœux de santé et de bonheur.*

*Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde, à jamais, unis en
pleine joie et prospérité*

*A mes chers familles CHOUGDALI * LIHYAOUI * DERKAOU*

*Permettez-moi de vous témoigner tous les respects que vous méritez ainsi
que ma profonde affection que je vous porte sans condition.*

*Je vous remercie pour vos encouragements et votre soutien tout au long
de mon parcours*

*Je vous dédie ce travail tout en vous souhaitant une vie meilleure pleine
de bonheur, de prospérité, et de réussite.*

A mes très chers amis et collègues

*Hind ousehal , souad oubaha ,mina ouhammou ,hajar qorchí,
Garango,fatimazahra rahali Abidine L'kbir,asmaa,khouloud , Leila
,mehdi chaynez basma ,yassine,jihane ,basma,hassan,kenza
KandriOussama barchah,Hamza,Kamal,adil,Imane,amine*

A la famille Aamari ,Errami ,jaafari,atko,chougdaï

A toute ma promotion,

A tous mes amis et collègues de la Faculté de Médecine de Marrakech

A tous mes professeurs et maîtres qui m'ont imbibié de leur Savoir

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer

REMERCIEMENTS



*A notre maître et président de thèse Monsieur le Professeur
MOUTAOUAKIL Abdeljalil.*

*Professeur de l'enseignement supérieur et chef de service d'ophtalmologie
au CHU Mohammed VI, Marrakech.*

*Nous avons été fascinés par votre gentillesse et votre accueil.
Vous nous faites aujourd'hui le grand honneur de présider le jury de
notre thèse.*

*Veuillez recevoir ici l'expression de notre reconnaissance et de notre
profonde considération.*

*A notre maître et rapporteur de thèse Monsieur le Professeur KRJET
Mohammed*

*Professeur agrégée et chef de service d'ophtalmologie à l'hôpital militaire
Avicenne Marrakech*

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail.
L'intérêt que vous portez à la réussite de ce travail, la confiance que vous
nous faites, votre disponibilité malgré vos occupations et responsabilités
nous touchent profondément.*

*Nous avons été heureux de pouvoir travailler aux côtés d'un maître
particulièrement érudit et disponible.*

*Si ce travail a pu être réalisé aujourd'hui, c'est grâce à votre précieuse
collaboration.*

*Nous vous prions, sans pouvoir trouver les mots pour le dire, de trouver
ici le témoignage de notre profond respect.*

A notre maître et juge Madame le Professeur HAJJI Ibtissam
Professeur agrégée d'ophtalmologie au CHU Mohammed VI Marrakech.
Vous avez accepté avec une grande amabilité de juger cette thèse.
Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, qui nous ont
profondément émue, resteront pour moi un exemple à suivre dans
l'exercice de ma profession.
Veuillez accepter professeur par ce travail nos sincères remerciements et
notre profond respect

A notre maître et juge de thèse Monsieur le Professeur. QAMOUSS
Youssef
Professeur agrégé de réanimation et d'anesthésie à l'hôpital militaire
Avicenne Marrakech
Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer
notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec
lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le
témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance

A notre maître et juge de thèse Monsieur le professeur BAIZRI Hicham
Professeur agrégé d'endocrinologie et maladie métabolique à l'hôpital
militaire Avicenne Marrakech
Nous sommes très honoré de voir parmi nos juges un professeur dont nous
avons eu la chance d'apprécier les qualités de l'enseignement.
Nous vous remercions pour votre aide précieuse à l'élaboration de notre
travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre grande considération.

ABRÉVIATIONS



La liste des abréviations

AV	: acuité visuel
ADO	: Antidiabétique oral
OMD	: œdème maculaire diabétique
BHRi	: barrière hémato rétinienne interne
BHRe	: barrière hémato rétinienne externe
CRT	: Central retinal tickness : l'épaisseur rétinienne centrale
EPR	: épithélium pigmentaire rétinien
EMC	: l'épaisseur maculaire central
EDTRS	: Early Treatment diabetic Retinopathy study
TO	: tonus oculaire
IVT	: injection intra vitréenne
OCT	: tomographie par cohérence optique
MAVC	: Meilleure acuité visuelle corrigée
HIV	: hémorragie intra vitréenne
PPR	: photocoagulation panrétinienne
SD-OCT	: Spectral Domain Optical Coherence Tomography
PIO	: Pression intraoculaire
RD	: Rétinopathie diabétique
AAO	: American academy of ophthalmology
ALFEDIAM	: Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies chroniques
RDNP	: Rétinopathie diabétique non proliférante
RDP	: Rétinopathie diabétique proliférante
TVM	: Traction vitréo maculaire
VEGF	: Vasular endothelial growth factor
ZAC	: Zone avasculaire centrale
AMIR	: anomalies micro vasculaires intra rétiniennes

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
F	: Femme
FGF	: Fibroblast growth factors
FDR	: Facteur de risque
FO	: Fond d'œil
H	: Homme
Hb A1c	: Hémoglobine glyquée
HGF	: Hepatocyte growth factor
OD	: Oeil droit
OG	: Oeil gauche
OMC	: Œdème maculaire cystoïde
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PDGF	: Platelet-derived growth factor

PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Patients	4
II. Méthodes	4
1. Les données épidémiologiques	5
2. Les données cliniques	5
3. Les données paracliniques	5
4. Les données thérapeutiques	5
5. Protocole d'injection	6
6. Modalité et suivi	8
7. Saisie et analyse des données	8
RÉSULTATS	9
I. Le profil épidémiologique	10
1. L'âge	10
2. Le sexe	10
3. Les antécédents	11
4. Les Facteurs de risques	12
II. Les données cliniques	13
1. Les délais d'évolution de l'OMD	13
2. L'œil concerné	13
3. L'acuité visuelle	14
4. L'examen du segment antérieur	14
5. L'examen du segment postérieur	15
III. Les données paracliniques	16
1. Angiographie rétinienne à la fluorescéine;	16
2. La tomographie en cohérence optique maculaire	18
IV. Le profil thérapeutique	19
1. L'équilibre des facteurs systémiques	19
2. Les IVT de Bevacizumab	19
V. L'évolution et pronostic	20
1. Acuité visuelle finale	20
2. Les données de l'OCT	20
3. Les effets secondaires	24
DISCUSSION	25
I. Rappels fondamentaux	26
1. Anatomie de la région maculaire	26
2. Physiologie maculaire	29
3. Physiopathologie de l'OMD	38
II. Discussion des résultats	44
1. L'analyse épidémiologique	44

2. L'analyse clinique	50
3. L'étude paraclinique	56
4. classification de l'OMD	66
5. formes clinique OMD	69
6. La prise en charge thérapeutique	72
 CONCLUSION	 93
 ANNEXES	 95
 RÉSUMÉS	 98
 BIBLIOGRAPHIE	 102

INTRODUCTION



Le diabète affecte environ 347 millions de personnes dans le monde sa prévalence est en constante augmentation, on estime à 592 millions le nombre de personnes diabétiques en 2035. Sa morbidité et sa mortalité résultent essentiellement de ses complications .L'œdème maculaire diabétique(OMD) est la principale cause de malvoyance chez les patients diabétique type II.(1)(3)(4)

L'OMD se définit comme un épaissement de la région maculaire, lié à une accumulation de liquide extracellulaire dans la rétine. Son diagnostic clinique repose sur l'examen biomicroscopique et la tomographie par cohérence optique [OCT]. Si la qualité du contrôle glycémique est essentielle, il est établi aujourd'hui que sa prévalence augmente aussi avec la sévérité de la rétinopathie diabétique, le niveau de la pression artérielle et le syndrome d'apnée du sommeil.(3)(5)

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 intra vitréennes (IVT) de corticostéroïdes, 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).(2)(5)

Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité des injection intravitréennes de Bevacizumab (Avastin) sur l'évolution de l'œdème maculaire diabétique en pratique clinique pendant un suivi d'au moins 12 mois et d'étudier les caractéristique cliniques et paracliniques.

Il s'agit d'une étude prospective de 60 patients traités par injection intravitréenne de Bevacizumab. Une comparaison de l'épaisseur rétinienne et de l'acuité visuelle est effectuée avant et après le traitement.

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

*PATIENTS
&
MÉTHODES*



I. Patients :

Il s'agit d'une étude prospective, réalisée au service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech incluant 60 patients présentant un Œdème maculaire diabétique, ayant bénéficié d'une injection intravitréenne de Bevacizumab (AVASTIN) entre décembre 2016 et décembre 2017.

Les critères d'inclusion étaient:

- Un diabète de type I ou de type II.
- Les patients ayant un œdème maculaire diabétique sévère 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,
- OM focal sans retentissement fonctionnel
- Rétinopathie diabétique proliférante,
- Glaucome néo-vasculaire,
- Une chirurgie oculaire récente,
- D'autres pathologies oculaires pouvant gêner l'examen du fond d'œil, de l'angiographie et l'OCT,
- Dossiers incomplets.

II. Méthodes :

Nous avons inclus 60 patients dans notre étude.

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

Ces informations sont recueillies selon une fiche d'exploitation établie au préalable. (Annexe 1).

Pour chaque dossier les données analysées portaient sur :

1. Les données épidémiologiques :

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 corrigée) MAC selon l'échelle de SNELLEN, un examen à lampe à fente, et l'étude de FO après dilatation pupillaire.

3. Les données paracliniques :

L'angiographie rétinienne à la fluorescéine (TOPCON TRC) ,OCT spectral domaine (Cirrus HD 5000),et un bilan pré thérapeutique.

4. Les données thérapeutiques :

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. Protocole d'injection :

Le traitement par l'AVASTIN de 1,25 mg/0.05 ml a été administré une fois par mois pendant 3 mois consécutifs, après équilibre du diabète et de la tension artérielle, puis en cas de réponse fonctionnelle, il était poursuivi jusqu'à ce que l'AV maximale soit atteinte et stable pendant 3 contrôles.

En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD constatée lors d'un contrôle, le traitement était réinstauré et des injections mensuelles étaient de nouveau réalisées jusqu'à ce que l'AV soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives.

Si aucune amélioration de l'AV n'était constatée à l'issue d'une série de trois injections, la poursuite du traitement n'était plus nécessaire.

Le patient était ensuite suivi de façon mensuelle avec une mesure de l'AV et le contrôle de l'EMC en SD-OCT.

L'IVT se fait au bloc opératoire en plaçant le patient en décubitus dorsal.

On procède à l'instillation d'anesthésie locale avec désinfection à la Bétadine de la peau autour de l'œil, de la surface de l'œil et des culs de sac conjonctivaux après la mise en place d'un Blépharostat.

On injecte 1,25 mg de Bevacizumab, on retire le Blépharostat, on instille un collyre d'antibiotique et on protège par un pansement qui sera retiré le lendemain. (Figure 2).

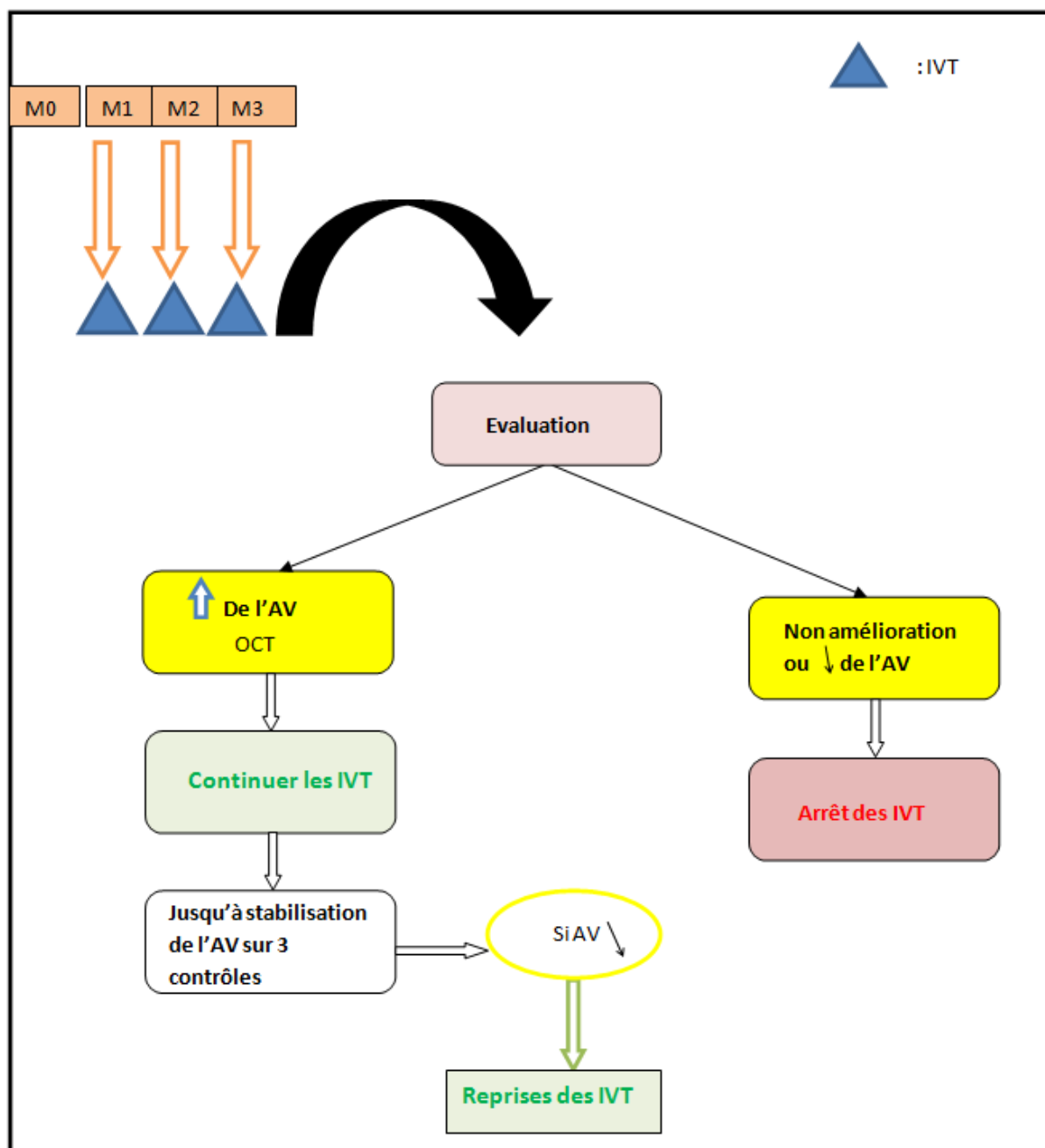


Figure 1 : Protocole d'injection suivi dans notre service.

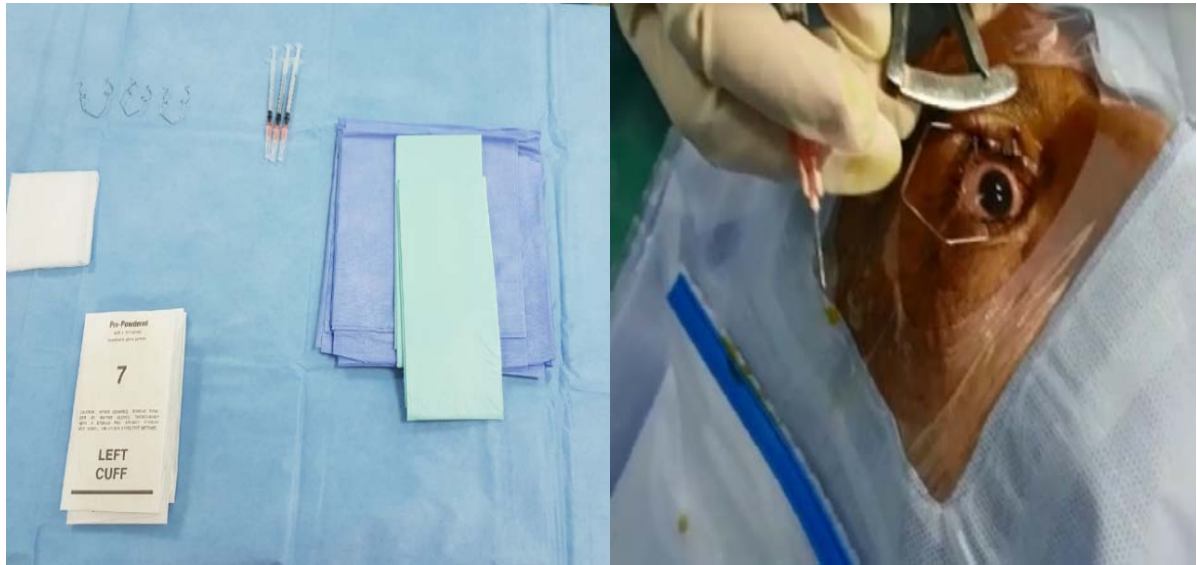


Figure 2 : Le matériel nécessaire à la réalisation des IVT.

6. Modalité et suivi :

– L'évolution de l'AV :

- Après injection, on surveille l'évolution de l'acuité visuelle et la tension oculaire le lendemain puis à 1 mois. Par la suite, l'acuité visuelle est contrôlée une fois par mois. Elle est exprimée en décimal
- On dit qu'il y a :
 - Amélioration si le gain est ≥ 2 lignes
 - Stabilisation si fluctuation ≤ 1 ligne
 - Dégradation si perte ≤ 2 lignes

– L'évolution de l'épaisseur maculaire centrale est évaluée par l'SD-OCT maculaire qui est réalisée à un mois après la dernière injection.

7. Saisie et analyse des données

La saisie du texte et les tableaux a été effectuée à l'aide du logiciel Word 2010 format modifiable et les graphiques avec le logiciel Excel 2010. On a fait appel à une méthode descriptive utilisant des Variables simples telles que des pourcentages et des moyennes.

RÉSULTATS



I. Le profil épidémiologique :

1. L'âge :

L'âge moyen des patients était 59 ans avec des extrêmes allant de 40 ans à 75 ans et une concentration des cas (80%) dans la tranche d'âge 50 – 60 ans (Figure 3).

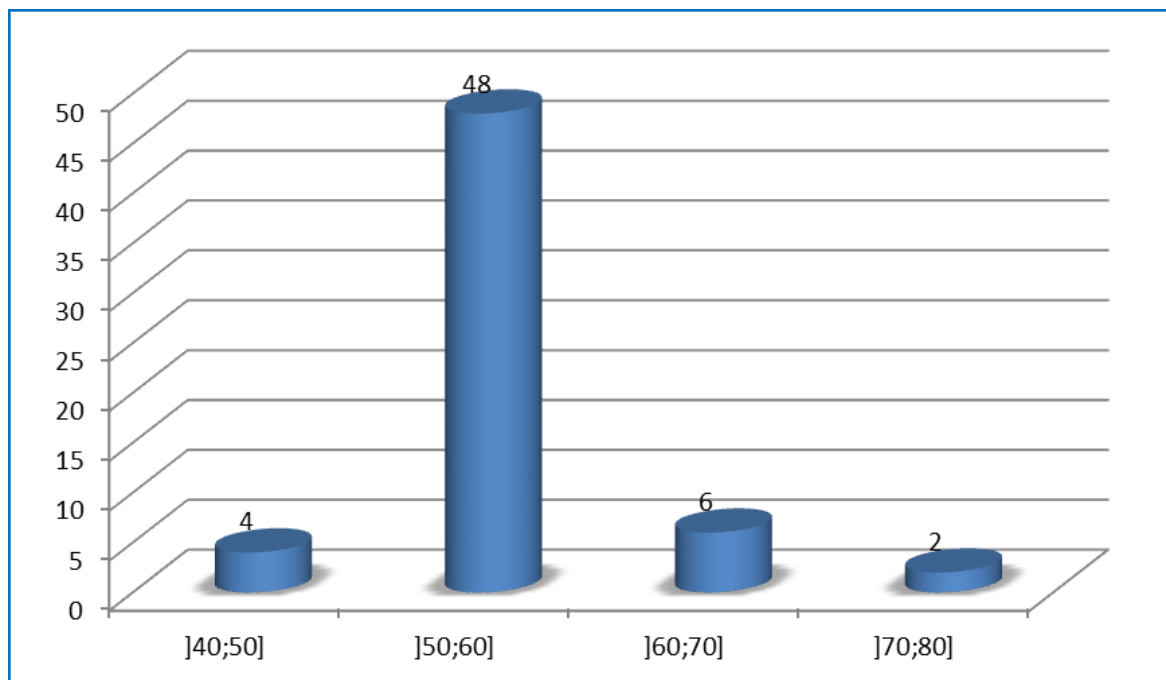


Figure 3 : la répartition des malades selon les tranches d'âge.

2. Le sexe :

Notre série regroupait 60 patients, dont 41 hommes et 19 femmes avec un sexe ratio H/F=2 donc une nette prédominance masculine. (Figure 4).

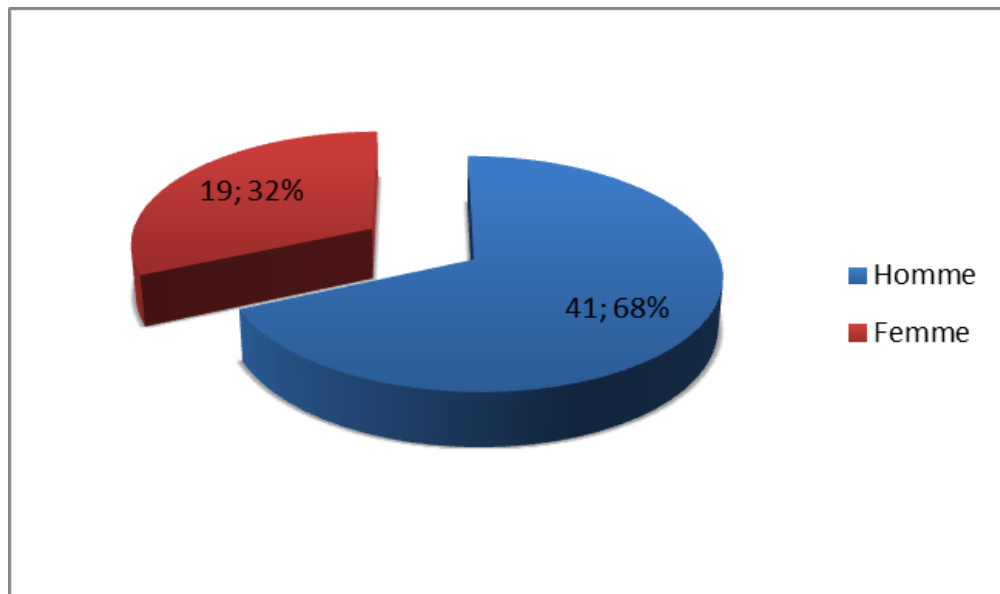


Figure 4 : répartition des patients selon le sexe.

3. Les antécédents :

3.1. Type de diabète :

La répartition selon le type du diabète montre une prédominance du type 2 avec 54 cas (90%) par rapport au type 1 avec 06 cas (10 %). (Figure 5) avec une majorité non insulino-dépendant (35 cas soit 58%).

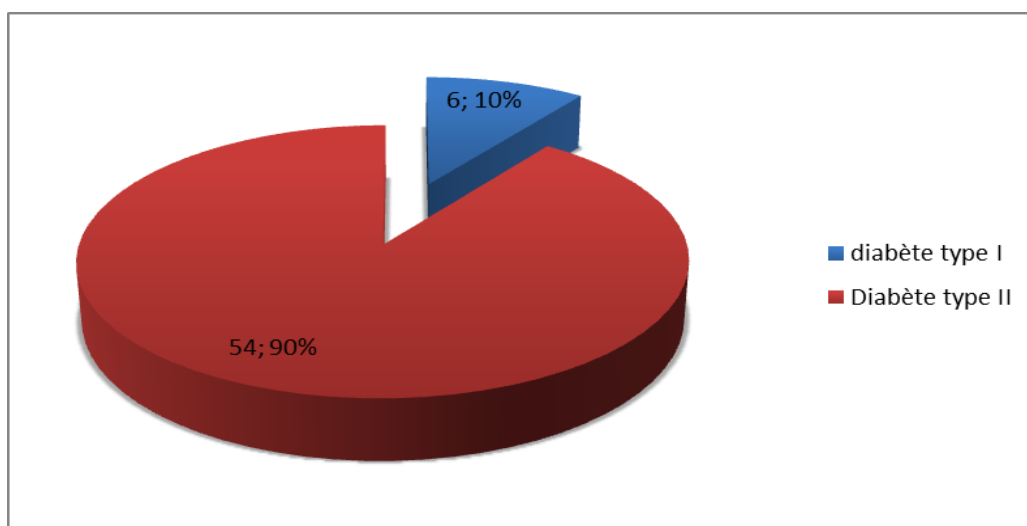


Figure 5 : répartition des patients selon le type de diabète

3.2. L'ancienneté du diabète :

L'évolution du diabète est en moyenne 10 ans avec des extrêmes de 5 ans à 31ans (figure 6).

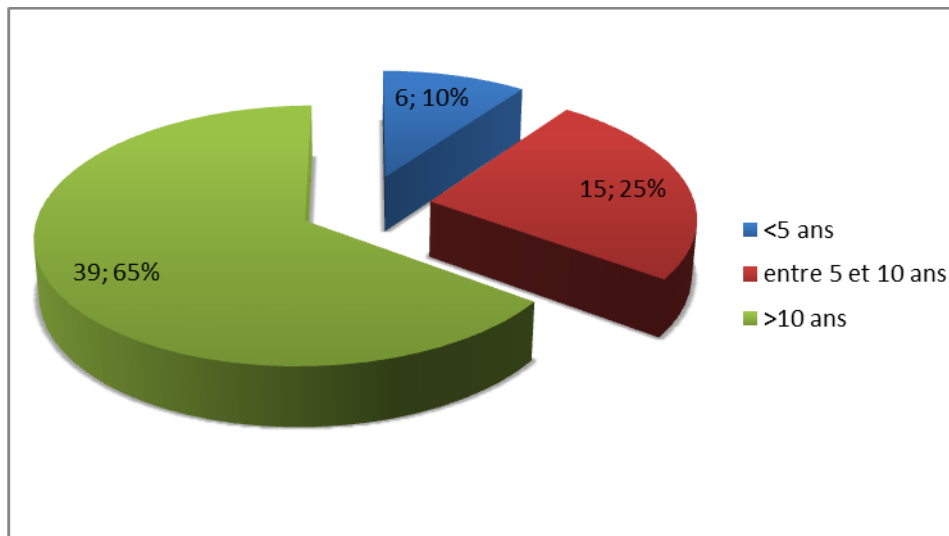


Figure 6: la répartition des patients selon l'évolution du diabète

4. Les Facteurs de risques :

4.1. La présence ou non d'HTA :

La répartition selon la présence ou l'absence d'HTA montre une prédominance de la normo-tension chez 49 patients soit 82%. (Figure 7)

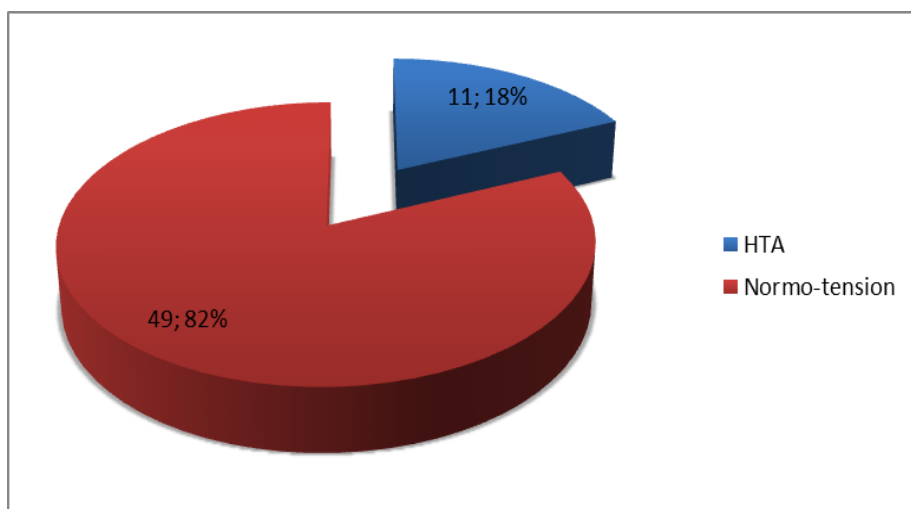


Figure 7: répartition des patients selon la présence ou non d'HTA.

4.2. Autres

a. L'HbA1c :

Parmi nos malades 42 soit 70%, étaient déséquilibré sur le plan glycémique avec une hémoglobine glyquée –moyenne de **6,9% (+/- 1,7)**.

b. La fonction rénale et la protéinurie :

La fonction rénale était altérée chez 3 patient soit 5 %.

La protéinurie a été noté dans 7 cas soit 12%.

c. Le bilan lipidique :

La dyslipidémie est retrouvée chez 13 patients soit 22%

Tableau N° I : Les facteurs de risques .:

Facteurs de risques	La fonction rénale	La protéinurie	La dyslipidémie	HbA1c
Pourcentage des malades	5%	12%	22%	70% 6,9%(+/- 1,7)

II. Les données cliniques:

1. Les délais d'évolution de l'OMD

La durée d'évolution de l'OMD en moyenne était de 24,3 mois avec des extrêmes allant de 4 mois à 38 mois.

2. L'œil concerné :

L'atteinte était bilatérale retrouvé chez 42 patient soit 70% des cas. (Figure 8).

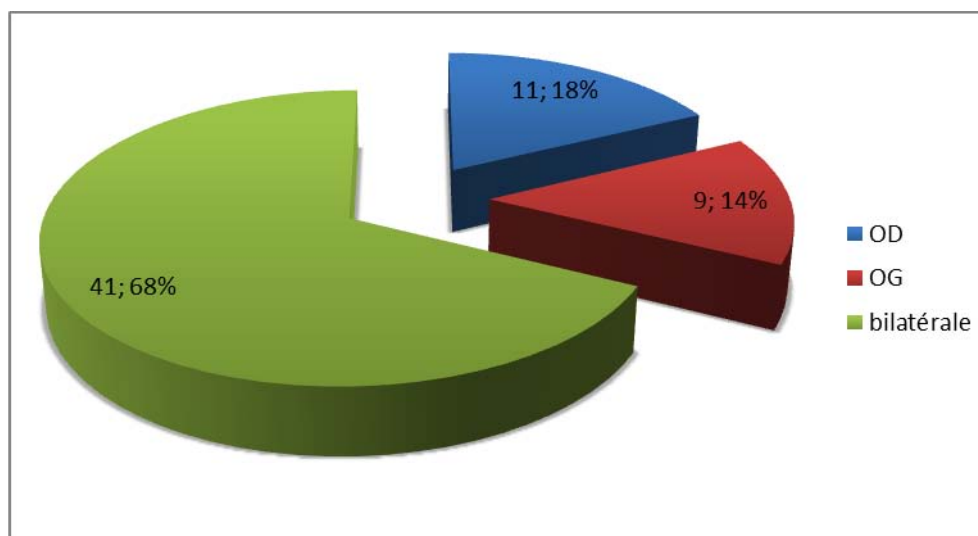


Figure 8 : la répartition selon l'œil concerné.

3. L'acuité visuelle

La meilleure acuité visuelle corrigée initiale selon l'échelle de Snellen était de (Tableau N°II :

Tableau N° II :

MAVC	< 1/10	1-3/10	> 3/10
Nombres de yeux	55 soit 54%	30 soit 29%	17 soit 17%

4. L'examen du segment antérieur

L'examen du segment antérieur a trouvé (tableau n° III) :

- une cataracte chez : 2 patients soit (3% des cas)
- une hypertension oculaire chez 7 patients soit (12%) mis sous traitement médical.
- une rubéose irienne sans hypertension (AIC ouvert sans néovaisseaux) chez 4 malades soit (7%) .

Tableau N° III :

Examen du segment antérieur :	cataracte	HTO	Rubéose irienne
Le nombre de malades	2 (3%)	7 (12%)	4 (7%)

5. L'examen du segment postérieur :

L'examen du fond d'œil dilaté a montré :

Tableau N° IV :

Examens	Signes retrouvés
Vitré	-DPV : 13 patients -HIV : 4 patients
Macula	Exsudats maculaire chez 49 patients
Stade de la rétinopathie diabétique non proliférante	RDNP minime : 11 patients 18% RDNP modéré : 17 patients 28% RDNP sévère : 32 patients 54%

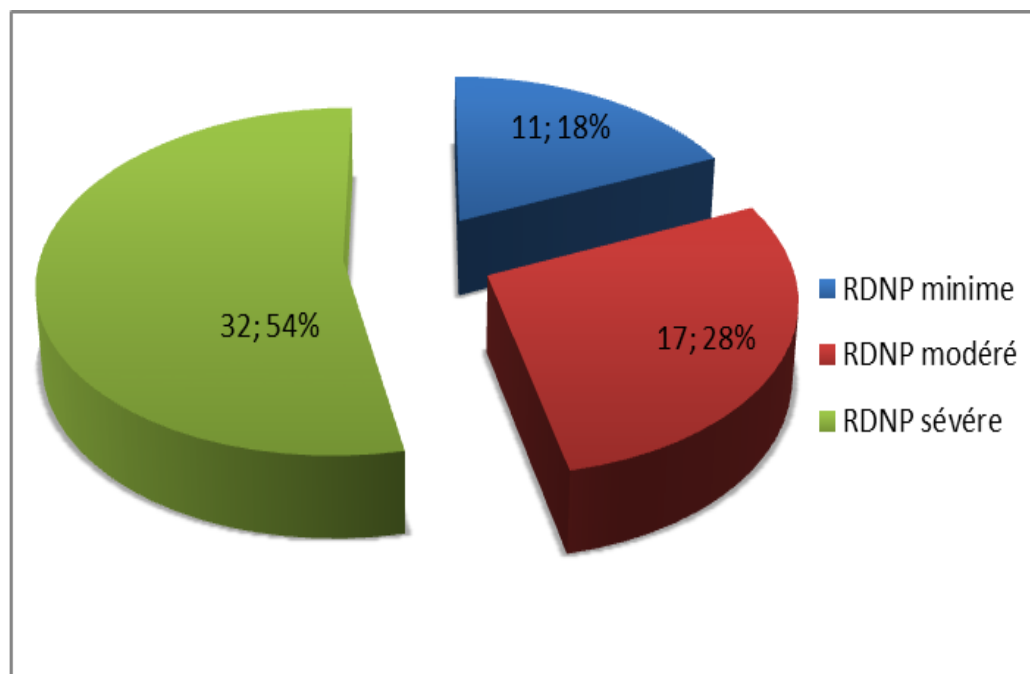


Figure 9: la répartition de la rétinopathie diabétique non proliférante

- Les impacts de laser (PPR) préalable étaient retrouvés chez 24 patients soit 40%. (Figure 10).

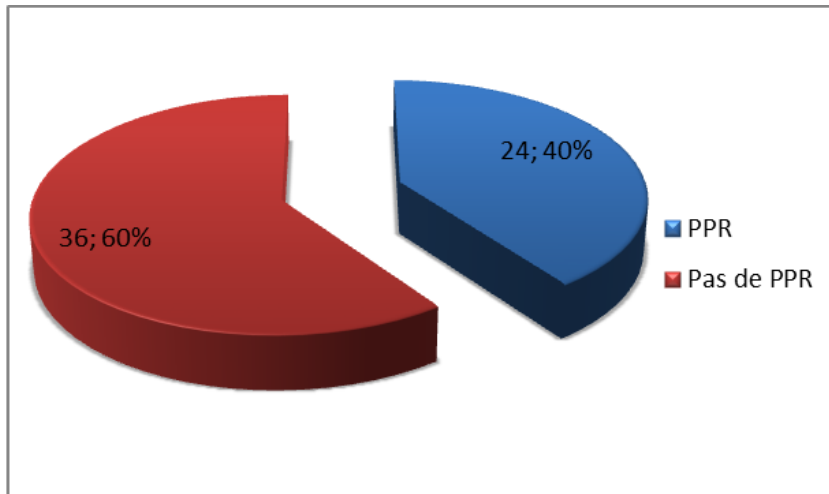


Figure 10 : la répartition selon le laser PPR de la RDNP sévère.

III. Les données paracliniques :

1. Angiographie rétinienne à la fluorescéine:

La réalisation de l'angiographie rétinienne à la fluorescéine :

- a permis de classer l'OMD en deux types : diffus (cystoïde et non cystoïde) de la région centrale et mixte avec une prédominance de ce dernier retrouvé dans 68 yeux.

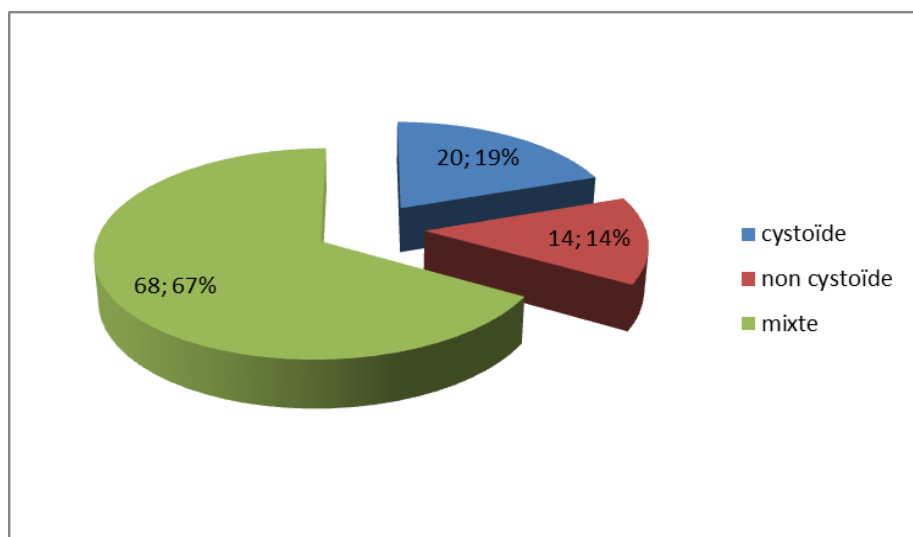


Figure 11: la répartition selon le type de l'OMD.

- Et de distinguer sa sévérité en : OMD minime, modéré et sévère avec une prédominance de l'OMD modéré retrouvé. (Figure 12).

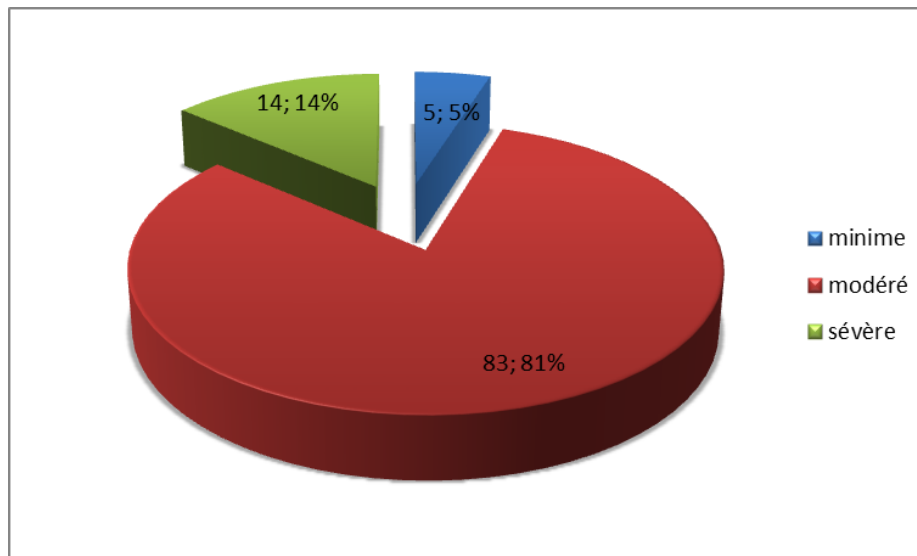


Figure 12 : la répartition selon la sévérité de l'OMD.

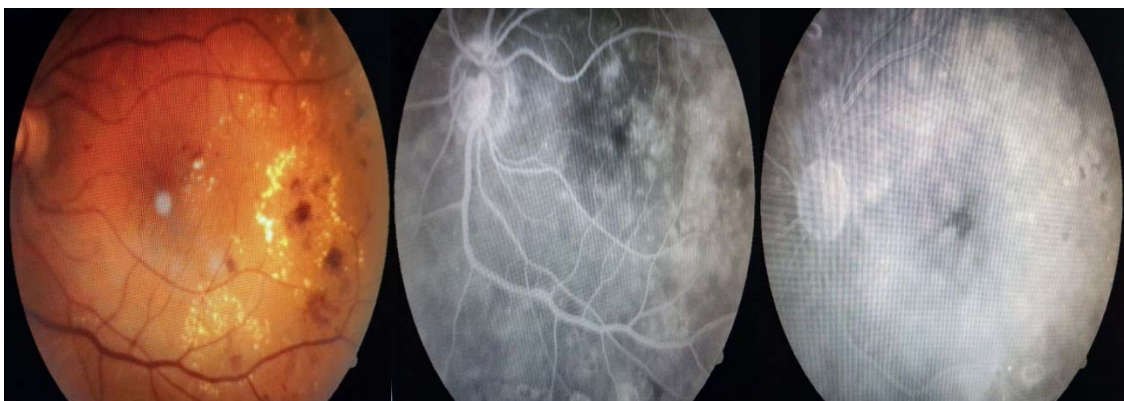


Figure 13 : œdème maculaire diffus cystoïde



Figure 14 : œdème maculaire cystoïde



Figure15 : œdème maculaire mixte OD.



Figure 16: œdème maculaire sur la rétino-graphie avec diffusion en temps tardif sur l'angiographie.



Figure17 : œdème maculaire diffus avec des exsudats maculaire

2. La tomographie en cohérence optique maculaire:

L'épaisseur maculaire central moyen (EMC) calculé était de **563,5(+/- 149,9)** µm.(Figure 18)

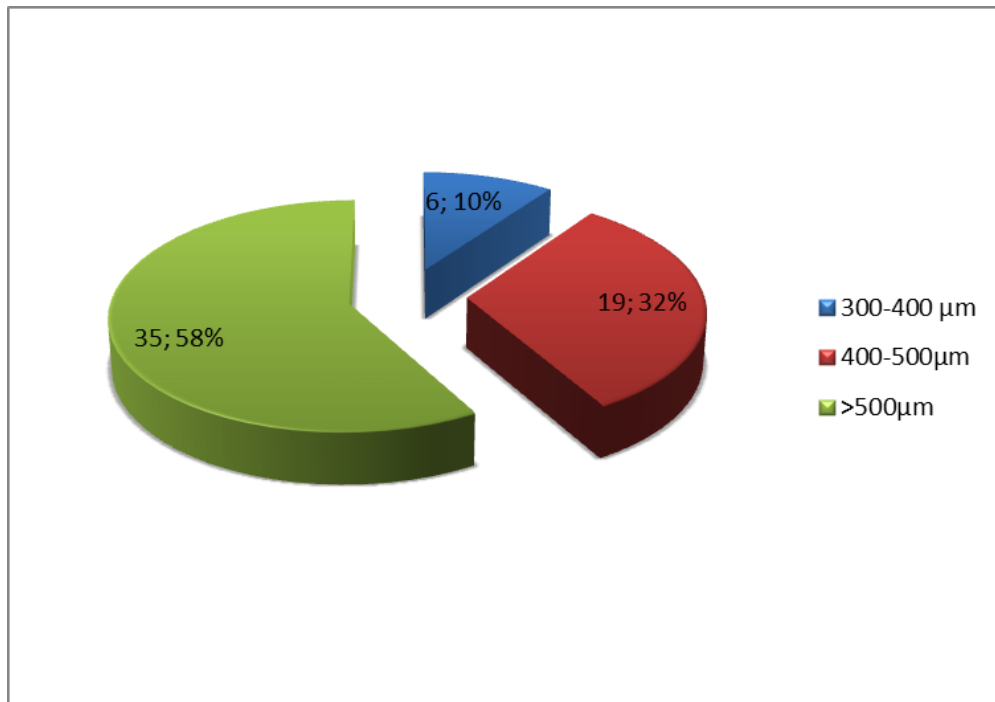


Figure 18 : La répartition selon l'épaisseur maculaire central.

IV. Le profil thérapeutique :

1. L'équilibre des facteurs systémiques :

- Parmi nos patients ,11 sont hypertendus, 13 ont une dyslipidémie équilibré 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 :

- Les 60 patients (102 yeux) inclus,
- ont reçu en moyenne 4 injections avec des extrémités allant de [3 à 8] injections.
- Le recul moyen varie de 4 à 12 mois avec une moyenne de 9 mois.

V. L'évolution et pronostic :

1. Acuité visuelle finale :

- Amélioration de l'AV (gain d'au moins 2 lignes) 55% des cas
- Stagnation de l'AV 36% des cas
- Dégradation de l'AV (perte d'au moins 2 lignes) 9% des cas.

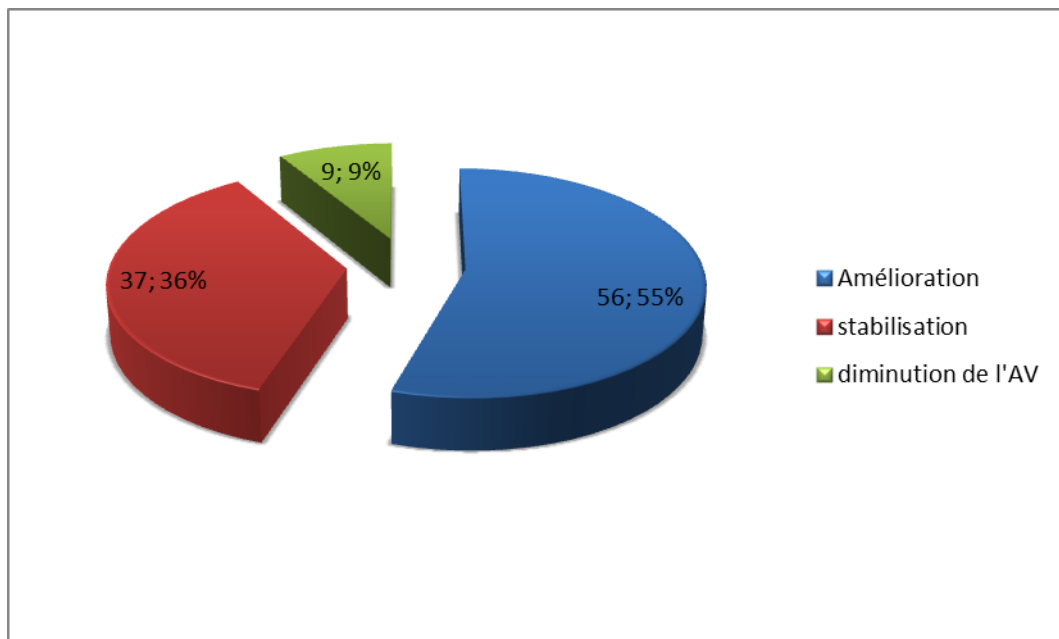


Figure19 : la répartition selon la réponse thérapeutique.

2. Les données de l'OCT :

- On a noté une diminution de l'épaisseur maculaire chez 79 % des yeux (n=80).
- L'épaisseur fovéale avant le traitement est comprise entre 300µm et 696µm (moyenne de 563 µm).

Sur 12 mois, l'EMC a diminué de 87.2 microns.

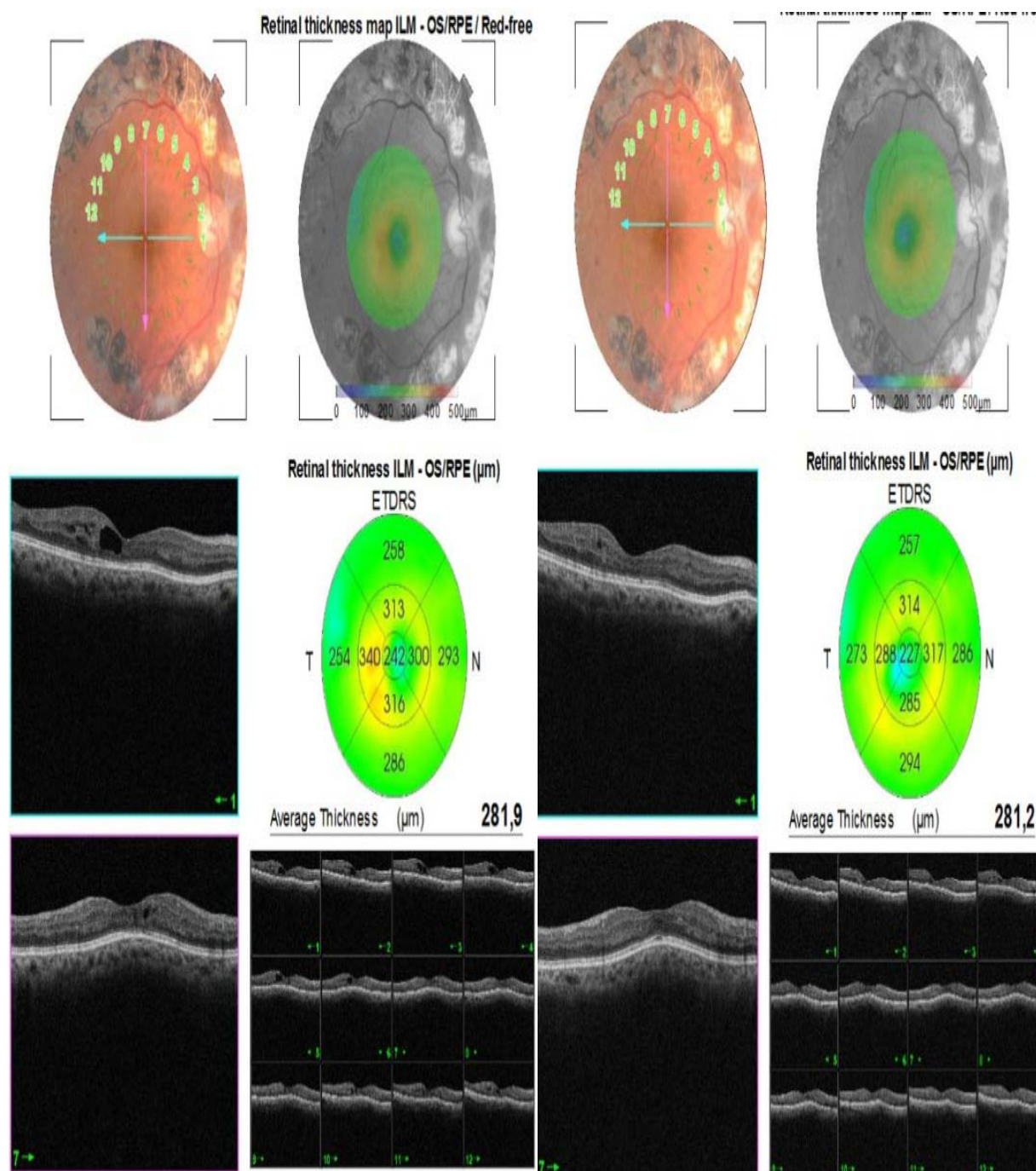


Figure 20 : OCT maculaire : régression de l'œdème maculaire après IVT de Bevacizumab. (À gauche avant injection, à droite après injection).

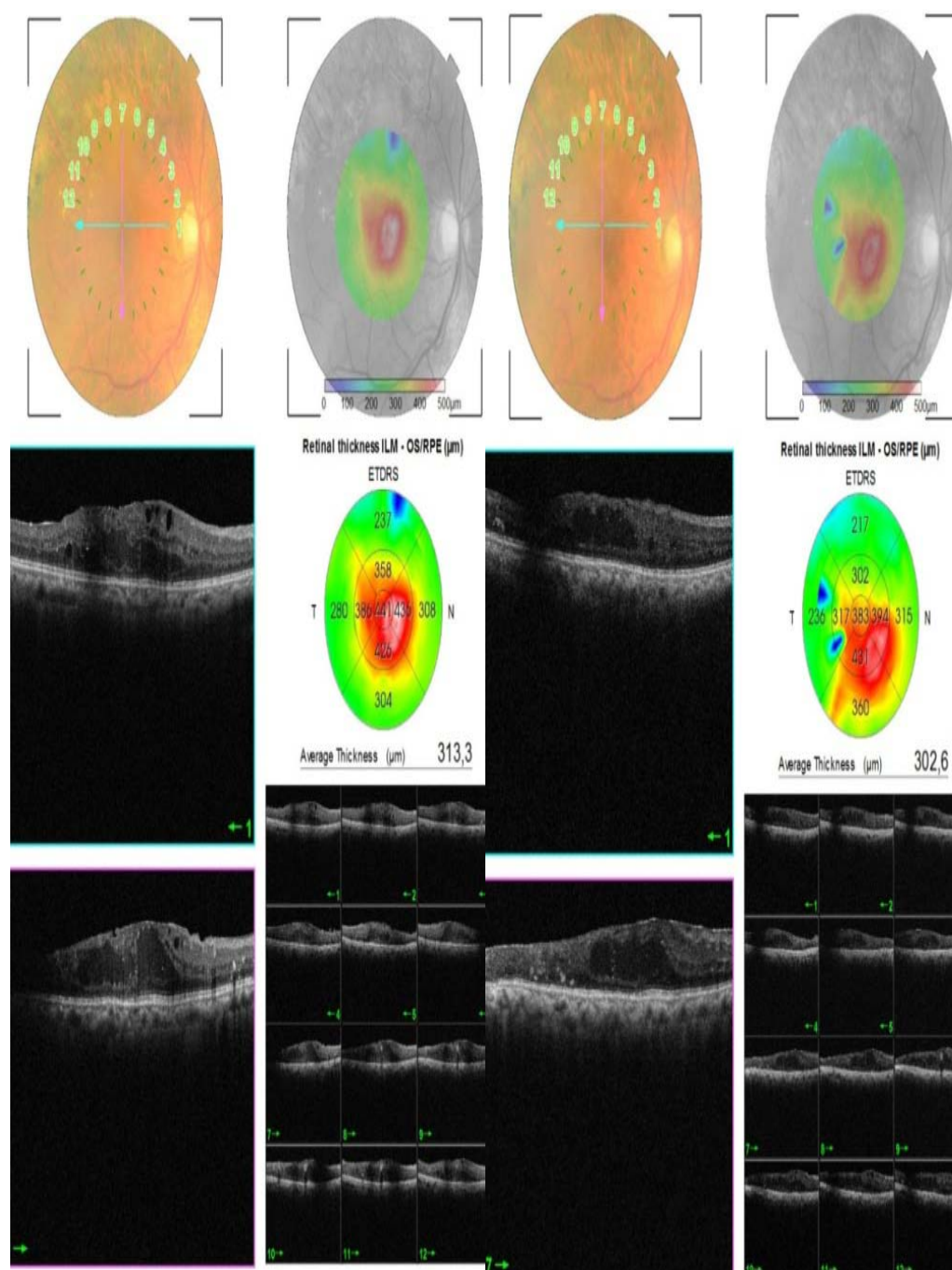


Figure 21 : OCT maculaire : régression de l'œdème maculaire après IVT de Bevacizumab. (À gauche avant injection, à droite après injection).

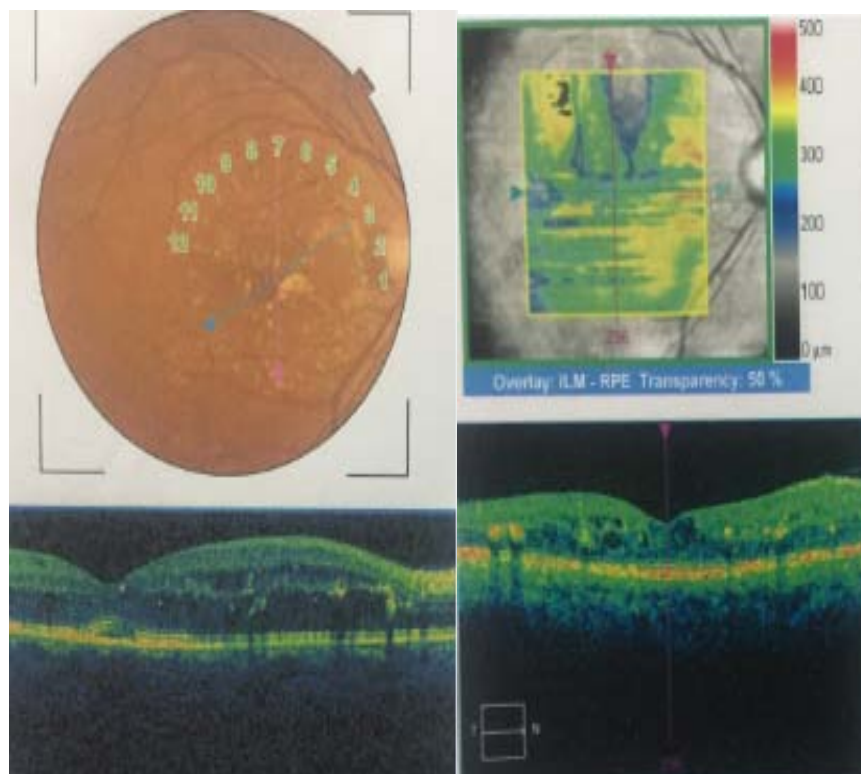


Figure 22 : OCT maculaire : régression de l'œdème maculaire après IVT de Bevacizumab. (À gauche avant injection, à droite après injection).

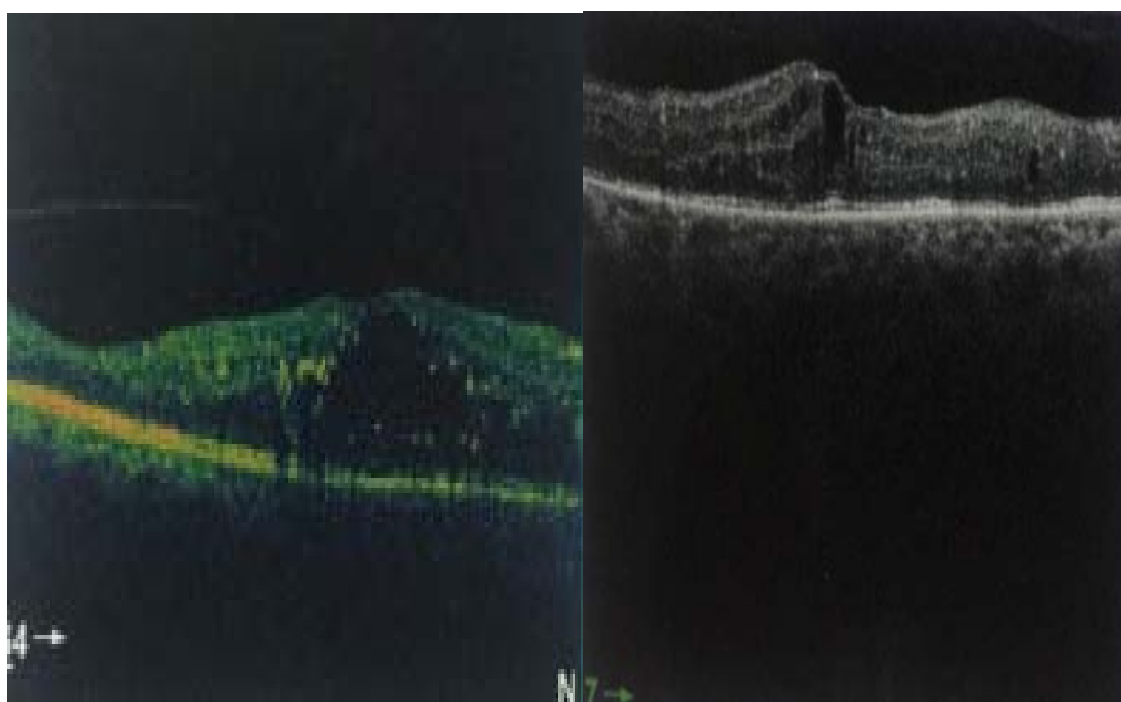


Figure 23 : OCT maculaire : régression de l'œdème maculaire après IVT de Bevacizumab. (À gauche avant injection, à droite après injection).

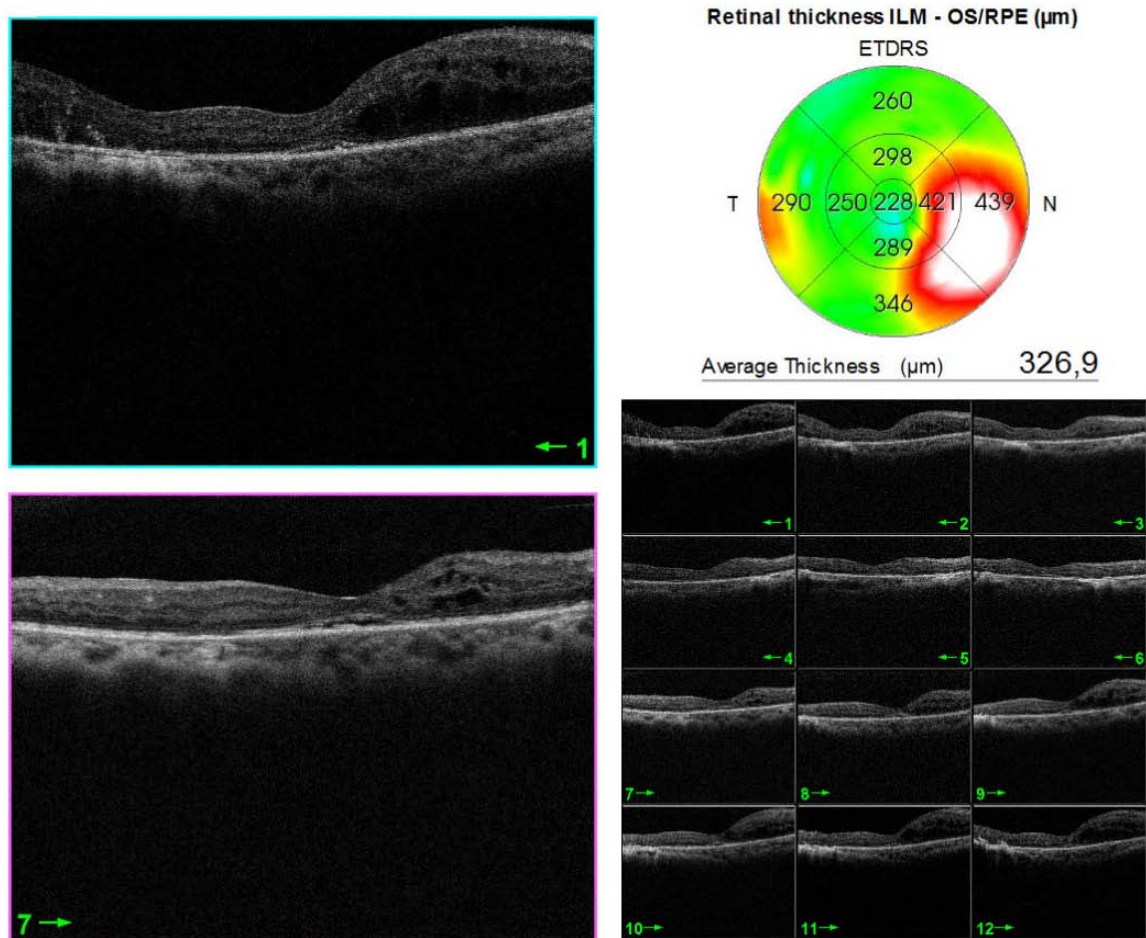


Figure 24 : œdème maculaire mixte

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.

DISCUSSION



I. Rappels fondamentaux :

1. 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 (Figure25). (37)

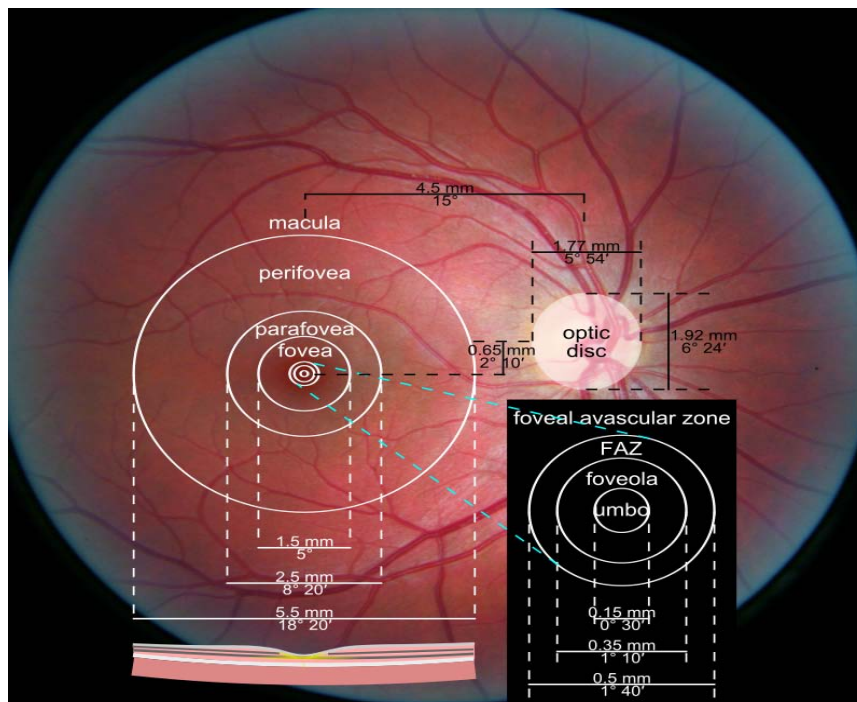


Figure 25 : photographie du pôle postérieur centrée sur la région maculaire.

1.1. 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.

1.2. 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 de cônes, elle contient environ 2500 cônes, son épaisseur est de 170 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 (Figure26).

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(26).

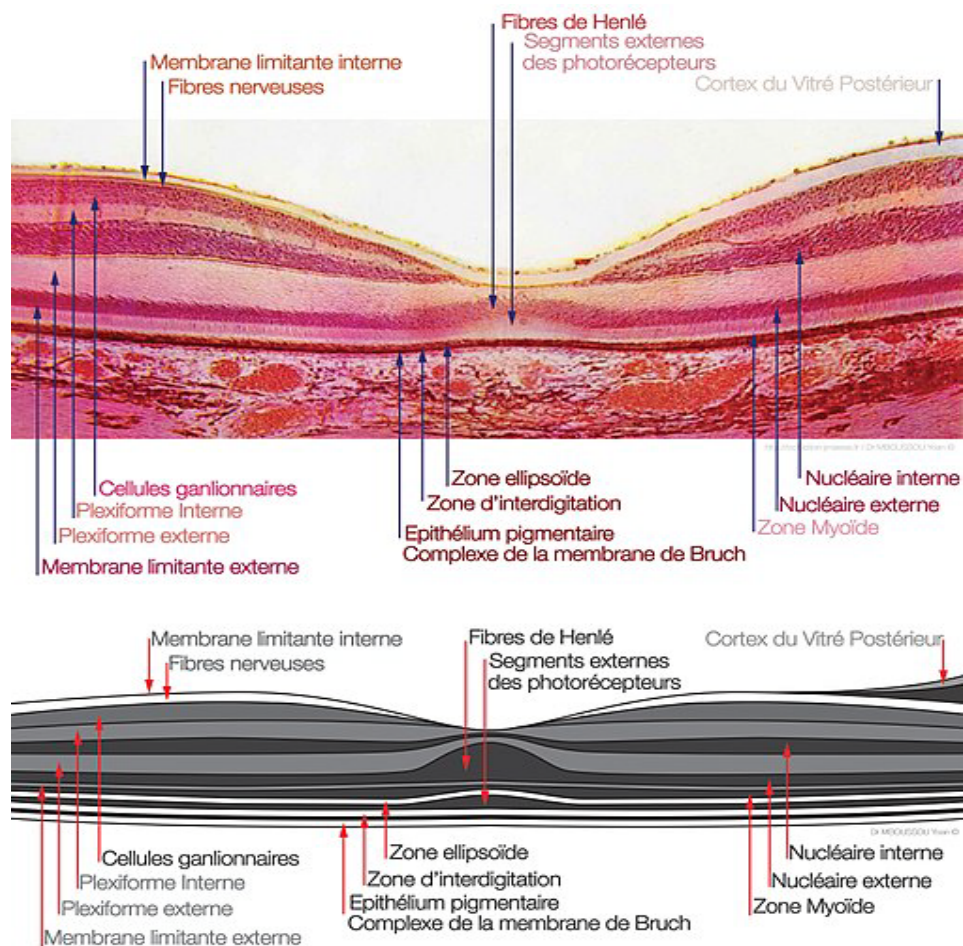


Figure 26: Coupe histologique de la macula.

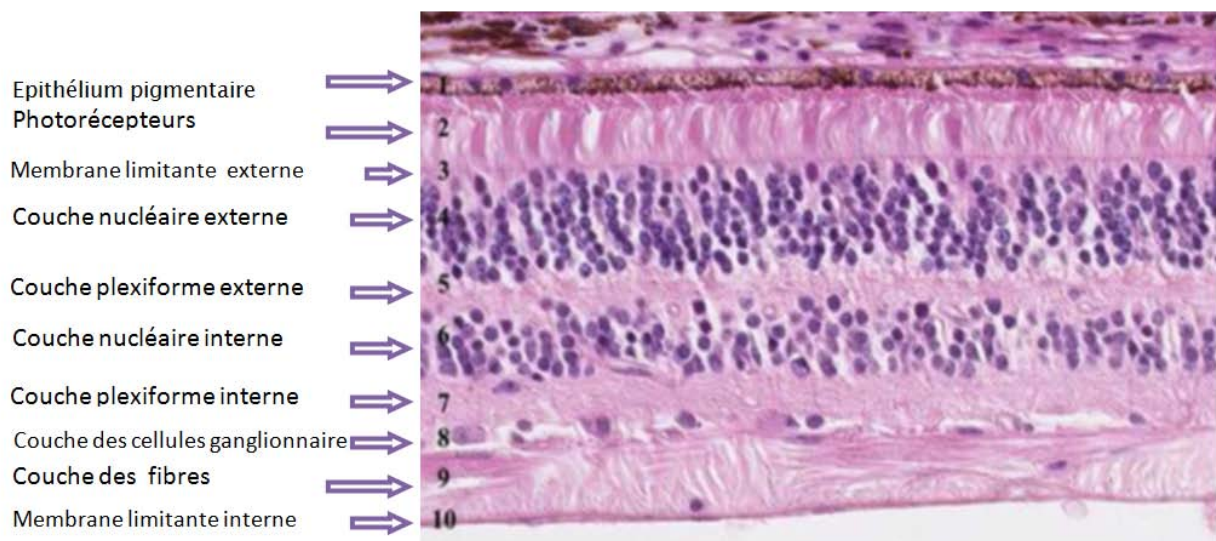


Figure 27: différentes Couches histologique de la rétine

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).

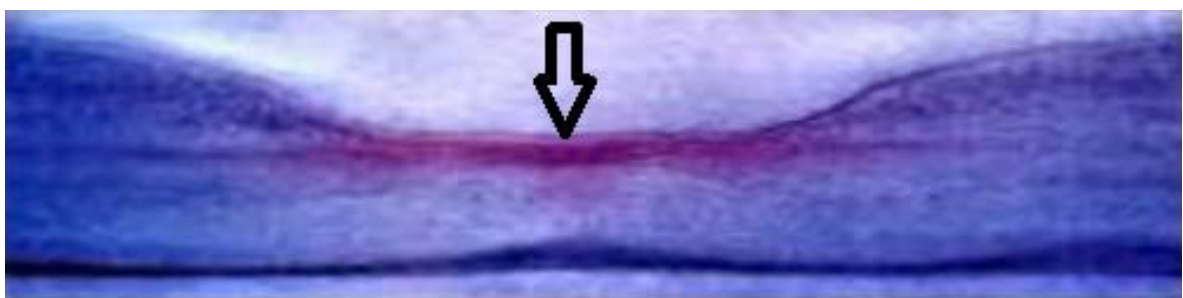


Figure 28 : schéma montrant la concentration du pigment xanthophylle au niveau de la macula (flèche noire).

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.

2. Physiologie maculaire :

1.1. La barrière hémato rétinienne :

Il existe une BHR interne et une BHR externe 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 neuro-rétine. Les mécanismes conduisant à un œdème maculaire sont souvent multiples et impliquent de façon intriquée l'altération de ces barrières.

a. La barrière hémato rétinienne interne :

a.1. Composition :

La BHRi est composée de complexes de jonctions serrées et adhérentes. 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 jonctions serrées 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 [7 –8]. Ensemble les jonctions serrées et adhérentes créent une barrière protectrice du parenchyme neuronal.

a.2. Rôle :

- La BHRi contrôle les échanges de métabolites et de déchets entre la lumière des capillaires et vaisseaux rétinien, et la neurorétine.

- 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 rétiens non fenestrés).
- La BHR permet de maintenir un environnement rétinien approprié au fonctionnement neuronal correct. Les péricytes renforcent les cellules endothéliales par la sécrétion d'angiopoïétine 1 [6], qui favorise l'expression des protéines constituant les jonctions serrées.

a.3. Rupture de la barrière hématorétinienne 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).

a.4. Réparation de la barrière hématorétinienne interne :

- 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 [9].
- 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 [11].

- 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 [12] et la redistribution de ces protéines vers la membrane cytoplasmique des cellules endothéliales [13].
- Les glucocorticoïdes inversent la phosphorylation des occludines et favorisent ainsi la restauration de la perméabilité vasculaire [12].

b. La barrière hémato-rétinienne externe :

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.

b.1. Composition :

La barrière hémato-rétinienne externe (BHRe) est formée principalement par l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), couche monocellulaire à jonctions intercellulaires serrées [29].

b.2. rôle :

- 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. Celle-ci est constituée par des jonctions cellulaires entre cellules de Müller et photorécepteurs ; 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'altération :

- 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 rétinien et de l'EPR sont dues principalement à la présence de réseaux complexes de jonctions serrées entre les cellules, sa déstabilisation peut résulter de multiples facteurs.

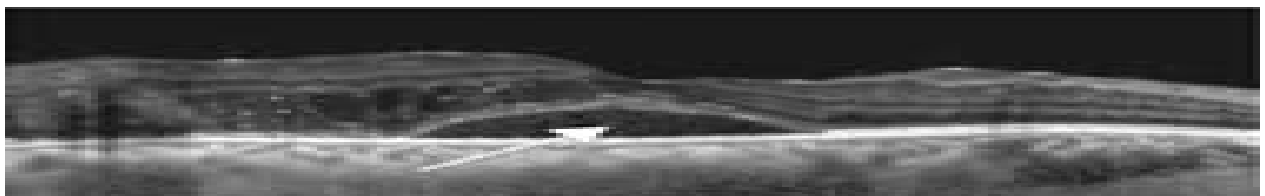


Figure 29 : Image en SD-OCT d'un patient avec œdème maculaire diabétique et présence de liquide sous-rétinien (flèche) témoignant d'une rupture de la BHRé.

- Anomalies 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 intrarétiniens . 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 [10].

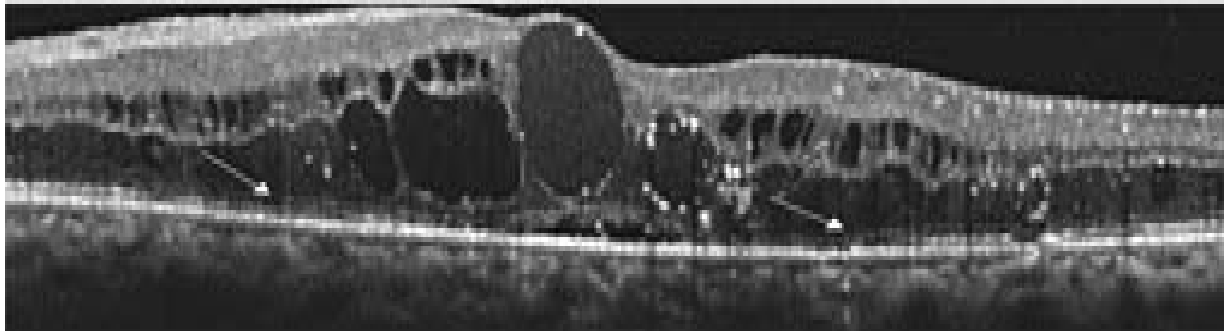


Figure 30 : Œdème maculaire visualisé en SD-OCT chez un patient diabétique montrant que la MLE est discontinue par endroits (flèches)

1.2. le rôle de la macula :

a. Physiologie de la vision :

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 [14]. 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. 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 [14]. La présence de mélanine dans l'EPR permet d'éliminer la lumière éparse non absorbée qui traverse la rétine neurale et donc une vision précise des détails.

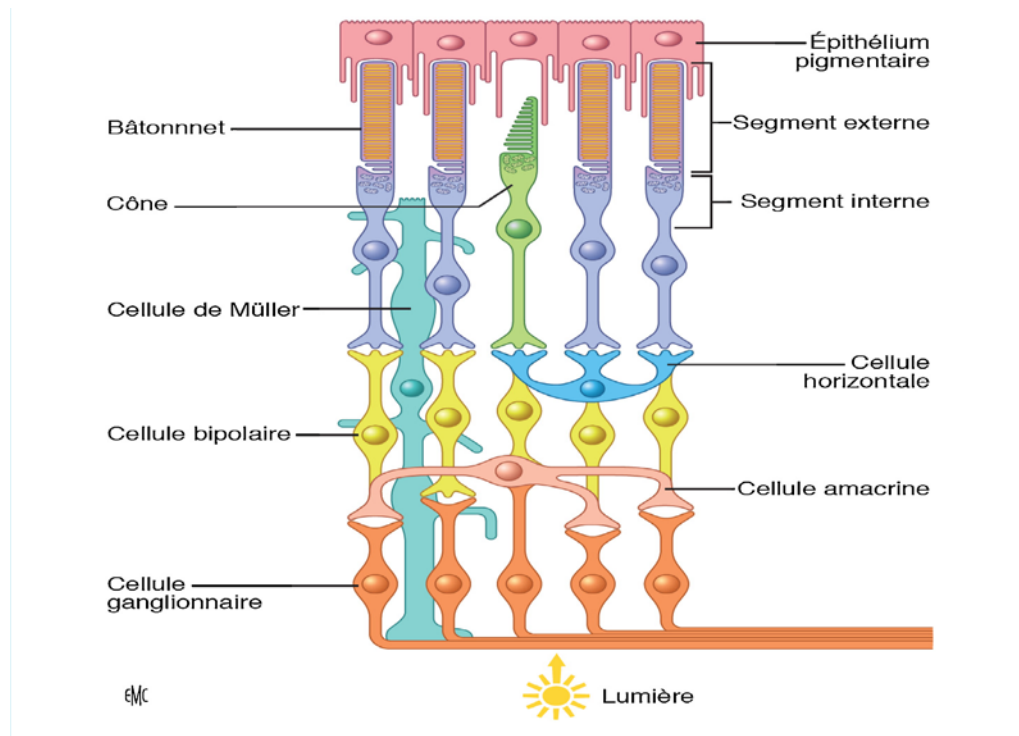


Figure 31 : Schéma de la rétine. La lumière traverse plusieurs couches de cellules nerveuses et gliales (ganglionnaires, amacrines, bipolaires, horizontales, Müller) avant d'atteindre les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) et ensuite l'épithélium pigmentaire rétinien.(14)

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 de cônes est très élevée et celle des bâtonnets extrêmement faible [16], et même inexistante dans la partie centrale de 300µm de la fovéa, appelée fovéola. Cette dépression est caractérisée par l'absence de vascularisation [14]. 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 [14].

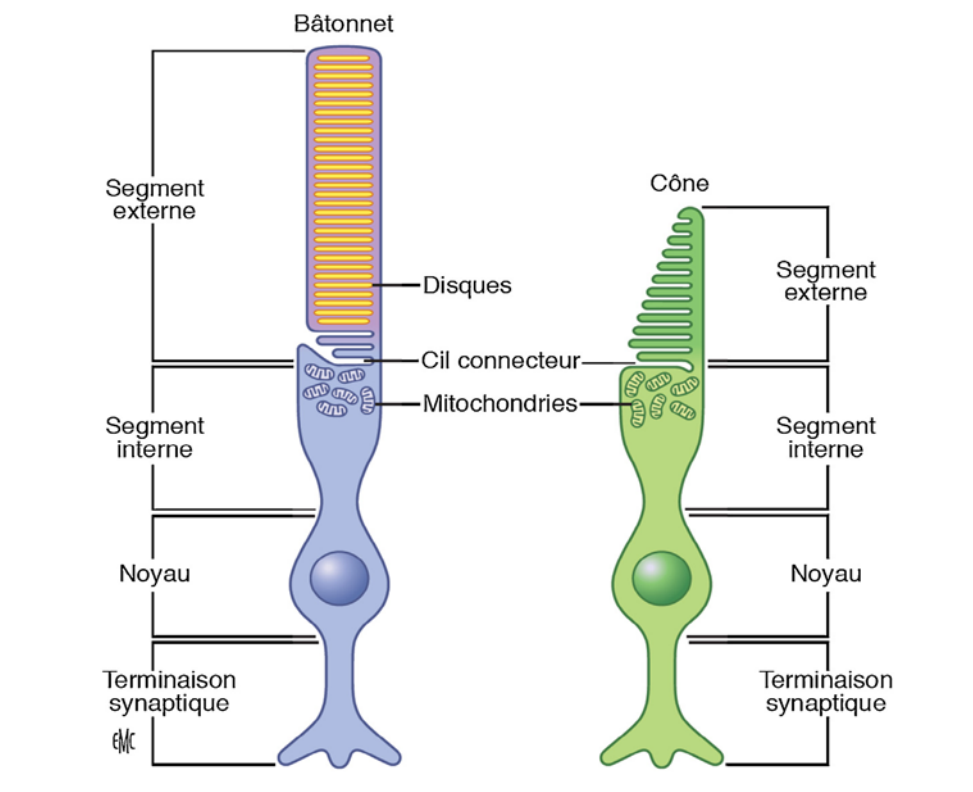


Figure 32: Schéma d'un bâtonnet et d'un cône. Le segment externe des bâtonnets contient un empilement de disques entourés d'une membrane plasmique alors que celui des cônes résulte d'un repliement de sa membrane plasmique. Un cil connecteur permet de relier les segments externe et interne. Le segment interne contient la machinerie métabolique nécessaire au fonctionnement de ces cellules nerveuses. Le schéma montre aussi le noyau et la terminaison synaptique. (14)

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—103fois plus sensibles que les cônes [15]. 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 [16]. 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 [14]. 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 [16].

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(14).

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 foveola. De ce fait les rayons lumineux ne subissent qu'une diffusion limitée avant d'atteindre les récepteurs.(15)

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 foveola.

c. La vision des couleurs :

Il existe 4 pigments visuels différents dans la rétine humaine : la rhodopsine des bâtonnets et les pigments visuels des cônes bleu, vert et rouge. Il y a toutefois beaucoup moins de cônes bleus que de cônes vert et rouge avec une proportion de respective de 1/16/32. Le 11-cis rétinol forme une base de Schiff protonée avec la lysine en position 296 qui est située dans l'hélice alpha VII de la rhodopsine. Le 11-cis rétinol des pigments visuels des cônes est aussi lié à une lysine de leur hélice alpha VII par le même type de lien chimique. Il s'agit de la lysine 312 pour les pigments visuels des cônes vert et rouge et de la lysine 293 pour celui du cône bleu. La rhodopsine utilise le glutamate 113 pour stabiliser l'attachement positif de la base de Schiff

protonée. C'est le glutamate 129 qui joue ce rôle pour les pigments visuels des cônes vert et rouge et le glutamate 110 pour celui du cône bleu .Malgré ces similitudes entre les pigments visuels des cônes vert et rouge, le maximum de leur spectre d'absorption est respectivement localisé à 535 et 575 nm, comparativement à 445 et 500 nm pour le pigment visuel du cône bleu et la rhodopsine, respectivement (Fig. 4). Il existe un pourcentage très élevé d'identité entre la séquence en acides aminés des pigments visuels des cônes vert et rouge (96 %) mais beaucoup plus faible entre ceux-ci et celle du cône bleu ou de la rhodopsine (~40 %). Par ailleurs, l'identité de séquence entre le pigment visuel des cônes bleus et la rhodopsine est aussi de 40 %. De nombreuses études en spectroscopie de Raman de résonance et de modélisation des acides aminés dans l'environnement du 11-cis rétinale pour chacun des pigments visuels ont permis d'améliorer nos connaissances du mécanisme responsable de la modulation du maximum d'absorption des pigments visuels (17). Par exemple, le 11-cis rétinale du pigment visuel des cônes verts est entouré en majorité d'acides aminés non polaires alors que celui des cônes bleus est entouré par des acides aminés polaires. De plus, des travaux de mutagenèse dirigée ont permis de déterminer l'identité des acides aminés impliqués dans la modulation du spectre d'absorption de chacun de ces pigments visuels (18) Ainsi, l'homme peut distinguer jusqu'à 300 couleurs différentes avec une résolution de 2 nm parce que le spectre d'absorption des pigments visuels des cônes permet de couvrir tout le spectre de la lumière visible (Figure 31).

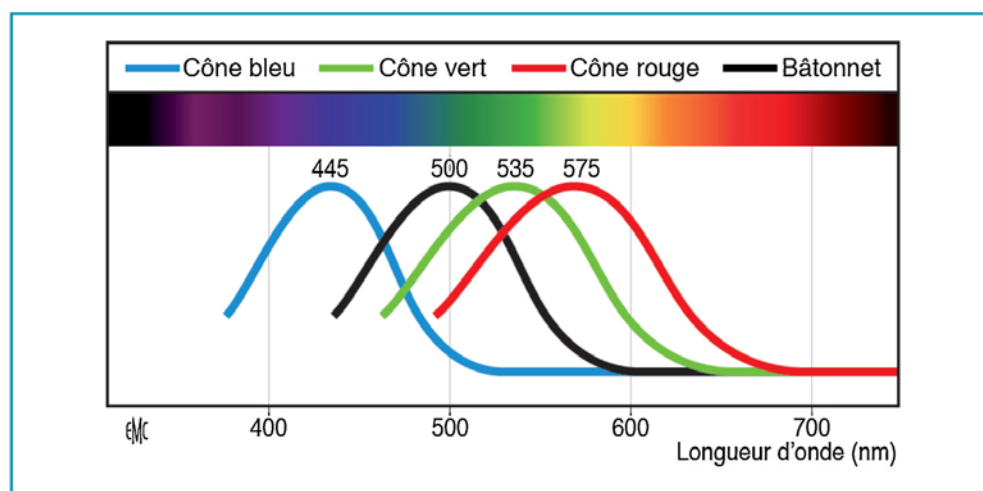


Figure 33 : Spectre d'absorption des pigments visuels des cônes et de la rhodopsine. Le maximum d'absorption des pigments visuels des cônes bleu, vert et rouge est respectivement situé à 445, 535 et 575 nm alors que celui de la rhodopsine est à 500 nm. (14)

3. Physiopathologie de l'OMD :

La pathogénie de l'OMD est complexe et fait intervenir de nombreux mécanismes intriqués.

3.1. Dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne 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 :

- perte de péricytes
- épaissement de la membrane basale des capillaires rétiens
- diminution du nombre des cellules endothéliales (19)

Ces lésions tissulaires sont la conséquence des différentes modifications biochimiques induites par l'hyperglycémie chronique(figure n°37). Il en résulte une hyperperméabilité diffuse qui contribue à l'aggravation de la RD. Les mécanismes responsables de cette hyperperméabilité sont multiples.(20)

a. Augmentation du flux paracellulaire

Au cours du diabète, le passage de flux des capillaires rétiens 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. Il se fait aussi par passage transcellulaire de vésicules de cavéoline, sous l'effet du VEGF. La protéine PLVAP (plasmalemma vesicle-associated protein) jouerait un rôle clé dans la régulation de la perméabilité vasculaire induite par le VEGF(figure 34).

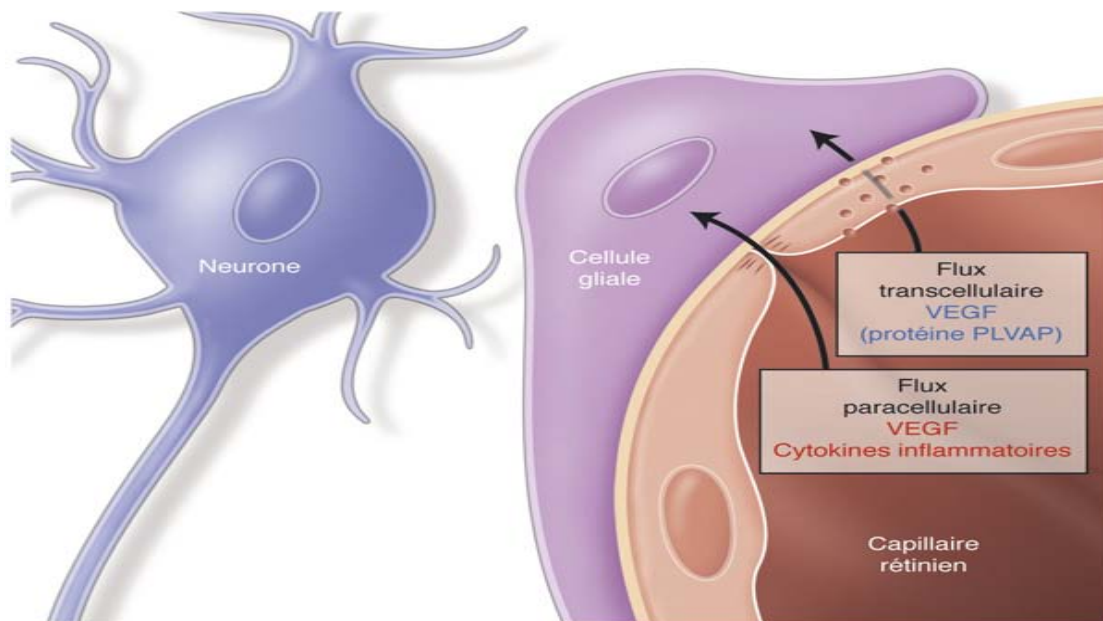


Figure 34: Voies de passage du flux des capillaires rétiniens vers le tissu rétinien.(21)

b. Augmentation du flux transcellulaire sous l'effet du VEGF (34)

L'augmentation de la perméabilité rétinienne résulterait également de l'augmentation du transport transcellulaire à travers la cellule endothéliale, par transcytose de vésicules de cavéoline, sous l'effet du VEGF figure 34 [21]. 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 [22].

c. Altération du complexe neurovasculaire

Le complexe neurovasculaire de la rétine est constitué par les neurones, les cellules gliales (astrocytes, cellules gliales de Müller et microglie), les cellules endothéliales et les péricytes [21].

De récents travaux suggèrent qu'une altération du complexe neurovasculaire de la rétine interviendrait précocement dans la pathogénie de l'OM [24]. Le complexe neurovasculaire est

constitué des neurones, des cellules gliales incluant astrocytes, cellules gliales de Müller (CGM) et microglie, des cellules endothéliales et des péricytes (figure 30). Cette organisation est caractérisée par un contact physique intime et des interactions fonctionnelles entre ses différents composants. 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 microvasculaire, 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 Müller, qui affectent le bon fonctionnement de la BHR interne au cours de la RD [23]. 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, a contrario, apoptose neuronale initiale induite par l'hyperglycémie chronique, à l'origine de la rupture de la BHR interne [21].

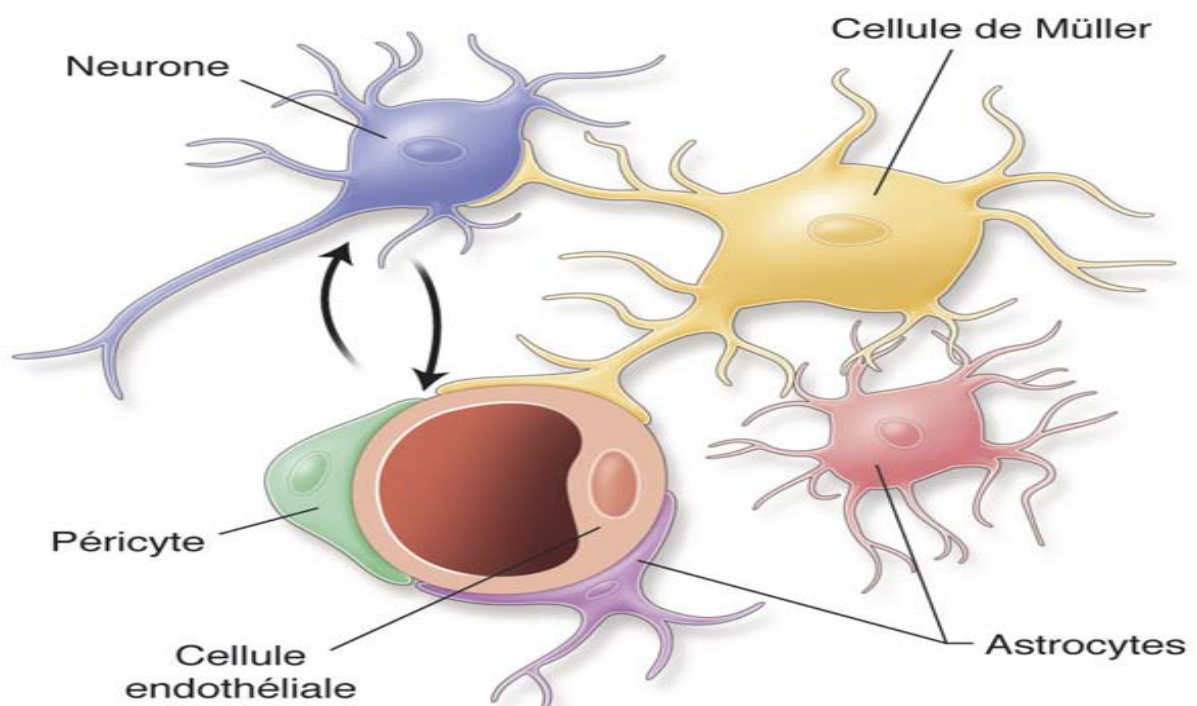


Figure 35 : complexe neurovasculaire de la rétine [21].

3.2. 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 (21) . 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 Müller (21(26)).

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 rétiniens et le vitré, et entraînant leur ballonnisation .Il existerait également une altération de la BHR externe au cours du diabète [114]. 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 [115]. Il existerait également une diminution de l'occludine dans les cellules de l'EPR et dans la membrane limitante externe (MLE) [].

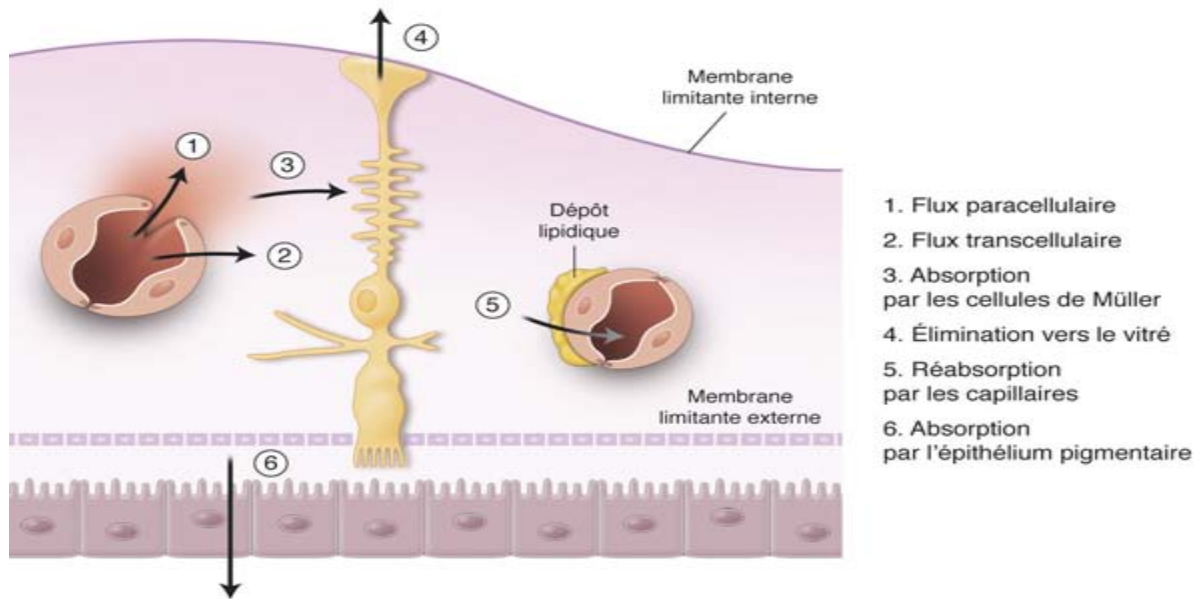


Figure 36 : Mécanismes de déshydratation de la rétine.

3.3. Aggravation par les facteurs systémiques

Les facteurs pouvant aggraver l'œdème maculaire diabétique :

Tableau N° V

• Facteurs systémiques :	.Facteurs mécaniques
hypertension artérielle	traction vitréomaculaire
facteurs à l'origine d'une surcharge volumique (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, hypo-albuminémie)	membrane épirétinienne
apnée du sommeil	

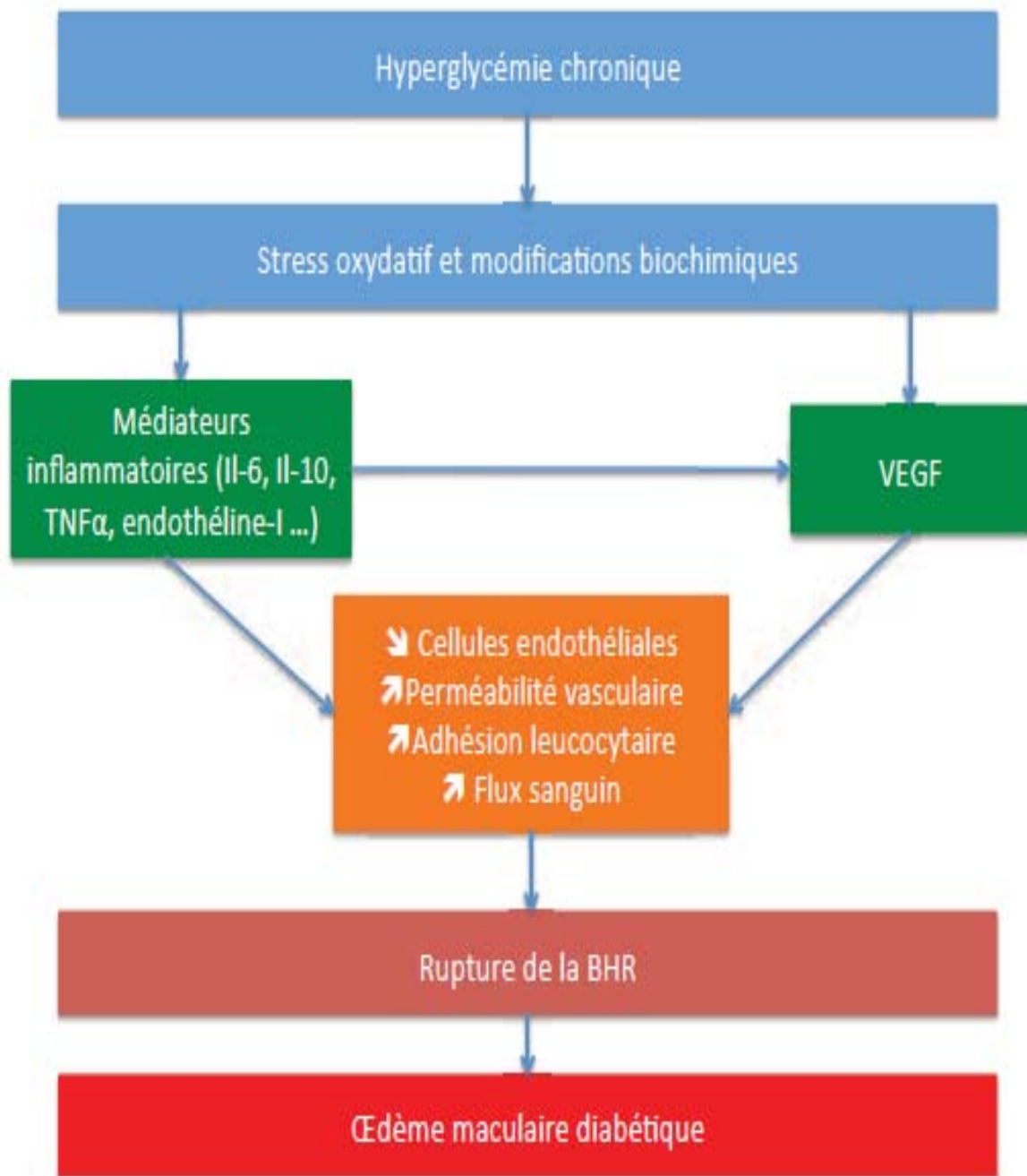


Figure 37 :La pathogénie de l'OMD

II. Discussion des résultats :

1. L'analyse épidémiologique :

1.1. Prévalence et incidence :

L'œdème maculaire diabétique représente la principale cause de malvoyance au cours de la rétinopathie diabétique (25).

La principale étude concernant la maculopathie diabétique est l'étude Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) menée par Klein et al.(27,28) .

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 ADO (4%).

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

Tableau N°VI: Incidence de l'œdème maculaire diabétique à 4 ans et à 10 ans selon le rapport de la WESDR, selon le type de diabète (27).

	Incidence de l'OM à 4 ans	Incidence de l'OM à 10 ans
	Klein et al(1989)	Klein et al (1995)
Diabète insulino- dépendant	8,2%	20 ,1%
Diabète non insulino dépendant Insulino-traité	8,4%	25%
Diabète non insulino dépendant sous ADO	2,9%	13 ,9%

1.2. L'âge :

L'âge moyen de notre série était 59 ans. La répartition selon l'âge montre que 80 % de nos patients avaient plus de 50 ans avec une prédominance de la tranche d'âge entre 50 et 60 ans.

L'étude menée par Jeddi Blouza [30] 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[34].

Ces résultats montrent que l'âge de survenue de l'OM peut être précoce [35,36] comme il peut être tardif [42,43].

Tableau N° VII : L'âge moyen d'apparition de l'OMD selon les séries.

Auteurs	L'âge moyen (ans)
A. JEDDI BLOUZA 2005 [30]	55 ANS
RAJIV RAMAN, 2009 [38]	57 ANS
Dedov (2009) [36]	31 ANS
ROHIT VARMA, 2009 [34]	56 ANS
FLAVIO E.2011 [39]	49 ANS
FRANCESCO SEMERARO2011 [40]	61 ANS
TAKAHIRO HORII,2012[41]	65 ANS
Deborah A. Askew 2012[42]	60 ANS
NOTRE SERIE	59 ANS

1.3. Le sexe :

Dans notre étude on note une prédominance masculine des patients atteints d'œdème maculaire diabétique avec un sexe ratio H/F=2.

La répartition selon le sexe était inhomogène expliquée par la majorité des patients militaires sont de sexe masculin.

Tableau N° VIII: Le sex-ratio selon les séries

Auteurs	Sexe ratio
A. JEDDI BLOUZA 2005 [30]	1,12
OZCAN KAYYKC 2007 [34]	0,45
RAJIV RAMAN 2009 [38]	1,1
LLOYD PAUL AIELLO 2010 [44]	1,01
RONALD KLEIN 2009 [45]	1,32
FLAVIO E. 2011 [40]	0,96
PEDRO ROMERO-AROCA 2011 [47 ; 48]	1,12
NOTRE SERIE	2

1.4. Les antécédents :

a. Le type de diabète :

Dans notre étude, La répartition selon le type du diabète montre une prédominance du type 2 avec 54 cas (90%) avec une majorité non insulino-dépendant (35 cas soit 58%) par rapport au type 1 avec 06 cas (10 %).

Ce qui rejoint les études de Francesco Semeraro [40] A. Jeddi Blouza et coll. [30] qui trouvent une augmentation de la survenue l'OM chez les diabétiques de type 2.

En revanche l'étude de Pinar Altıaylık Ozer [40] n'a pas trouvé de différence entre le type de diabète et l'atteinte d'un OM.

Le pourcentage des patients diabétiques de type 2 insulino-traités est plus élevé chez les patients avec OMD (Tableau N° : VIII). 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 [30] et Francesco Semeraro [40] qui trouve une augmentation de l'OM chez les diabétiques de type 2, 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 [48,50] cette différence peut être facilement attribuable à un biais de recrutement (recrutement de plus de diabétiques type 2 que type 1).

Tableau N°IX: Comparaison des séries selon le type de diabète.

Etude	Durée	Type I	Type II	
			Insuline	ADO
Francesco Semeraro2011[40]	–	10%	4%	74%
+John Conrath [50]	Jusqu'à 10ans	30%	24%	10%
	Après 10ans	20%	26%	14%
A. Jeddi Blouza et coll. [30]	–	16%	26%	58%
Pinar Altiaylik Ozer2009 [48]	–	42%		22%
Notre étude	–	10%	32%	58%

b. L'ancienneté du diabète :

La plupart des auteurs rapportent que parmi les facteurs de risques les plus importants qui s'associent au développement de l'OMD est la longue durée du diabète [30, 48, 50–52].

En effet, la WESDR, Pinar Altiaylik Ozer(48), Pedro Romero–Aroca(47) et JOHANNA SEDDON (54) 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 [34]. (Tableau N°X).

Dans notre étude, nous avons trouvé que la durée d'évolution du diabète dépasse les 10 ans, plus elle augmente plus le risque de développer l'œdème maculaire diabétique augmente.

Tableau N°X : Comparaison des séries selon la durée d'évolution du diabète.

Etude	Durée d'évolution	pourcentage
THE LOS ANGELES LATINO EYE STUDY GROUP [51]	Avant 5ans	5,6%
	Entre 5 et 9 ans	7,7%
	Entre 10 et 14 ans	12,5%
	Après 15 ans	10,5%
Rohit .Varma [34]	Diabète nouvellement diagnostique	1,8%
	Après 15ans	6%
Ronald Klein [45]	Avant 3ans	17,7%
	Jusqu'à'10ans	34%
	Après 10ans	37,7%
A. Jeddi Blouza et coll. [30]	Après10ans	77%
Notre étude	<5ans	10%
	Entre 5ans et 10ans	25%
	>10ans	65%

c. Les facteurs de risques 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 (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.

c.1. L'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 [30-34,38,].

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. [28] de Ndoye Roth et al. [53], de même Rajiv Raman et Sankara et al n'ont pas trouvé de différence entre OM et HTA.

En revanche, Pinar Altıaylık Ozer [48] 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) [45] ont retrouvé une association entre l'hypertension artérielle et l'OM.

De même l'étude JOHANNA SEDDON [54] 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 49 patients soit 82% étaient normotendus donc pas de corrélation entre l'HTA et la survenue de l'OMD.

c.2. Le déséquilibre glycémique :

Le déséquilibre glycémique était associé au développement de l'OMD dans certaines études [56,55]. 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 [40].

Favard et al. [60] avait rapporté qu'une réduction 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 [40], Flavio E. Hirai [39] 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 étaient déséquilibrés sur le plan glycémique avec une hémoglobine glyquée moyenne de 6,9% (+/- 1,7).

c.3. 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 [56].

Des études observationnelles [Miljanovic B/Raman R] ont montré que la dyslipidémie pourrait augmenter le risque de RD, en particulier l'œdème maculaire diabétique [57] et des exsudats durs [38] 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 [58,38].

De même l'étude de JOHANNA SEDDON 2012 [54] a noté l'existence d'une forte relation entre la dyslipidémie et l'OMD.

Toutefois, dans notre étude, La dyslipidémie est retrouvée chez 13 patients soit 22%. Donc il semble être un facteur de risque dans le développement de l'œdème maculaire.

c.4. 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* [28, 30, 48,53].

Les études récentes de 2012[41, 42,54] de TAKAHIRO ,ASKew et Johanna seddon ont montré que la présence de protéinurie présente un facteur de risque important de survenue d'OMD.

Dans notre étude La protéinurie a été notée dans 12% des cas.

2. L'analyse clinique :

2.1. la fonction visuelle: (61)

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 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.

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.

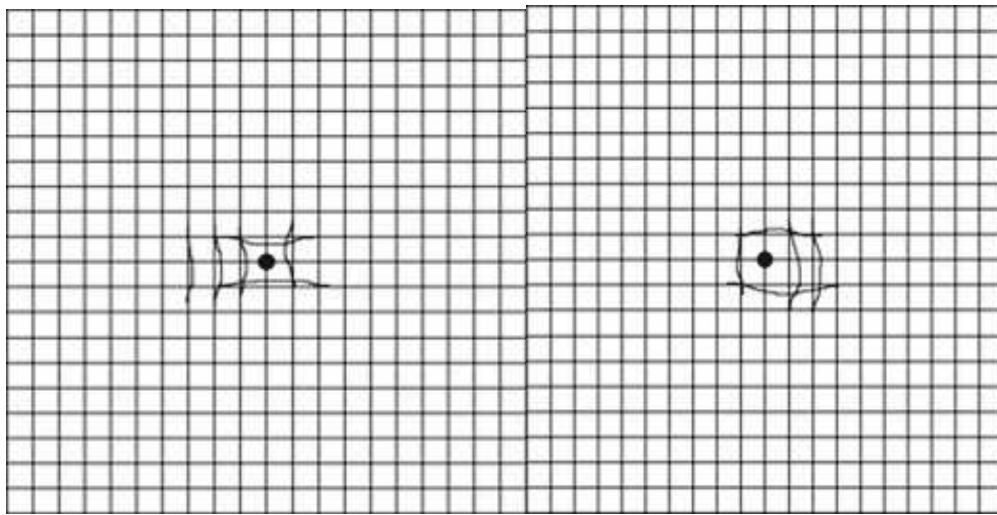


Figure 38 : Grille d'Amsler objectivant des métamorphopsies centrales : avec micropsie chez un patient atteint d'œdème maculaire débutant (à gauche) ; avec macropsie chez un patient présentant une membrane épirétinienne (à droite).

c. Dyschromatopsies :

Une maculopathie œdémateuse entraîne une perturbation de la discrimination du sens chromatique qui est parallèle à la baisse d'acuité visuelle. Une anomalie de la vision colorée sera perçue par le patient surtout si elle est franchement asymétrique (pathologie unilatérale) et de survenue rapide.

Il est très important d'utiliser des tests des autres (Panel D15 de sature de Lanthony par exemple) pour mettre en évidence une DA débutante, quelle que soit son origine (maladie rétinienne ou pathologie du nerf optique).

Sa recherche dans le diabète peut permettre de faire le diagnostic différentiel entre une maculopathie débutante et une neuropathie optique.

Dans notre série la MAVC était de 52.5 +/- 12,3, alors que Mannar Addou[118] et Cazet[117] ont trouvé successivement une MAVC à 53,7 +/- 15,7 et 54,5 +/- 10,5. (Tableau N°XI).

Tableau N°XI : Comparaison des séries selon La MAVC.

Series	MAVC
Manar addou rgnard[118]	53,7(+ /- 15,7)
Cazet agathe[117]	54,5(+ /- 10,5)
Notre étude	52,5(+ /- 12,3)

2.2. L'examen du segment antérieur : (62)

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 hypertension oculaire avec examen gonioscopique
- une rubéose irienne ;
- une cataracte
- des séquelles de chirurgie de cataracte avec complications :
- rupture capsulaire, vitre en chambre antérieure, lésions iriennes ;
- un implant mal centré ou une opacification capsulaire postérieure.

Dans notre série l'examen du segment antérieur a objectivé la présence de cataracte chez 2 patients, une hypertension oculaire chez 7 malades et 4 cas de rubéose irienne .

2.3. L'examen du fond d'œil :

L'examen du fond d'œil permet de : (3)

- Voir l'épaississement rétinien maculaire,
- Objectiver la présence d'exsudats ;
- rechercher un décollement du vitré ;

- évaluer la sévérité de la rétinopathie diabétique
- état papille, évaluer le ratio C/D.

a. L'œdème maculaire :

À l'examen du fond d'œil, en cas d'exsudats intra réiniens, on observera des taches jaunâtres, qui peuvent se localiser variablement par rapport à la fovéola (figure 40).

L'épaississement rétinien non accompagné d'exsudats peut être visualisé lors de l'examen de la macula à la lampe à fente en « fente fine ».

Il existe un dédoublement de la fente lumineuse au niveau de sa projection sur la rétine, avec une ligne de profil antérieur qui bombe et une ligne de profil postérieur plate (Figure 39). Ceci est parfois difficile à mettre en évidence, et l'on aura éventuellement recours à des examens complémentaires.

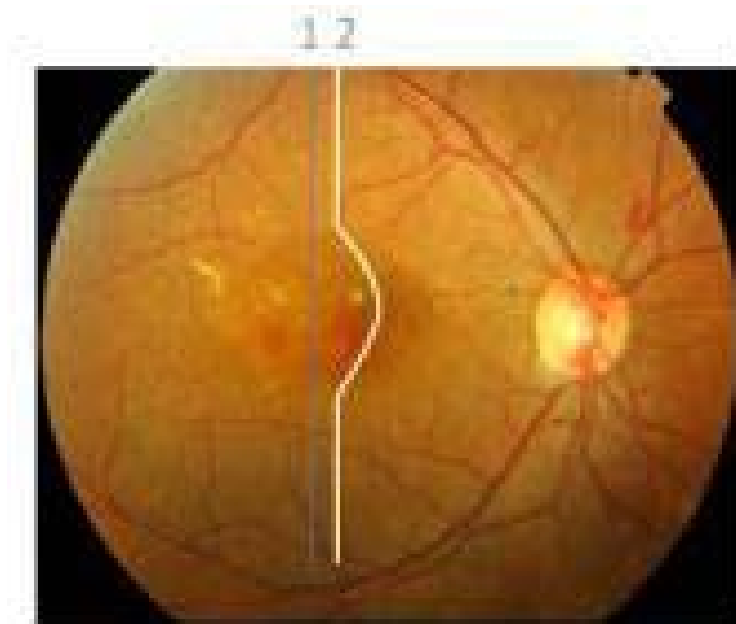


Figure 39 : image du FO montrant le bombement de la ligne de profil antérieure (1 : ligne de profil postérieure ; 2 : ligne de profil antérieure).



Figure 40 : image du FO montrant un OM avec des exsudats maculaire.

b. Le type de la rétinopathie diabétique :

Les études de WESDR ont montré que l'incidence de l'œdème maculaire augmente de façon significative avec la sévérité de la rétinopathie diabétique (tableau N°XI).

Plusieurs études [45,55] 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, tous nos patients avaient une RDNP avec prédominance de la RDNP sévère chez 32 patients soit 53%.

Tableau N°XII: Comparaison des séries selon le stade de la rétinopathie diabétique.

	Pas de RD	RDNP
Klein et al. [99]	17,5%	25,4%
A. Jeddi Blouza et coll. (30)	–	44,2%
Notre étude	–	100%

3. L'étude paraclinique :

3.1. L'angiographie rétinienne :

La réalisation d'une angiographie rétinienne à la fluorescéine est toujours utile, non pas au diagnostic de l'OMD (beaucoup mieux visualisé par l'OCT), mais pour la classification de l'œdème maculaire afin de déterminer l'origine des diffusions et surtout pour éliminer une maculopathie ischémique. (64)

Après injection intraveineuse de fluorescéine, des clichés photographiques sont réalisés permettant une étude dynamique de la vascularisation rétinienne, et la recherche de diffusions extravasculaires de fluorescéine. Bien qu'il s'agisse d'un examen de réalisation simple, l'angiographie rétinienne à la fluorescéine reste invasive et présente un risque très faible mais réel de choc anaphylactique chez les patients présentant des antécédents allergiques, et n'ayant pas pris au préalable de préparation antiallergique.

La réalisation de l'angiographie a permis de classer l'OMD en deux types : diffus (cystoïde et non cystoïde) de la région centrale et mixte, avec une prédominance du type mixte retrouvé dans 68 yeux. Et de distinguer sa sévérité en : OMD minime, modéré et sévère avec une prédominance de l'OMD modéré retrouvé dans 83 yeux.

3.2. La tomographie en cohérence optique :

L'OCT(ou tomographie en cohérence optique) est un examen très sensible pour la détection de l'épaississement maculaire parfois indétectable à l'examen du fond d'œil. Il réalise une « écographie optique » des couches rétinienne, en utilisant une lumière dans le domaine infrarouge, qui va ainsi fournir des images des différentes strates de la rétine selon leurs réflectivités. 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(71).

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 apparait en couleurs chaudes (jaune, rouge, blanc). Ces mesures sont précises et reproductibles.(72)

L'épaisseur fovéolaire normale mesure, pour les données normatives en OCT SD cirrus, 277 μm +/- 19 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.(71)

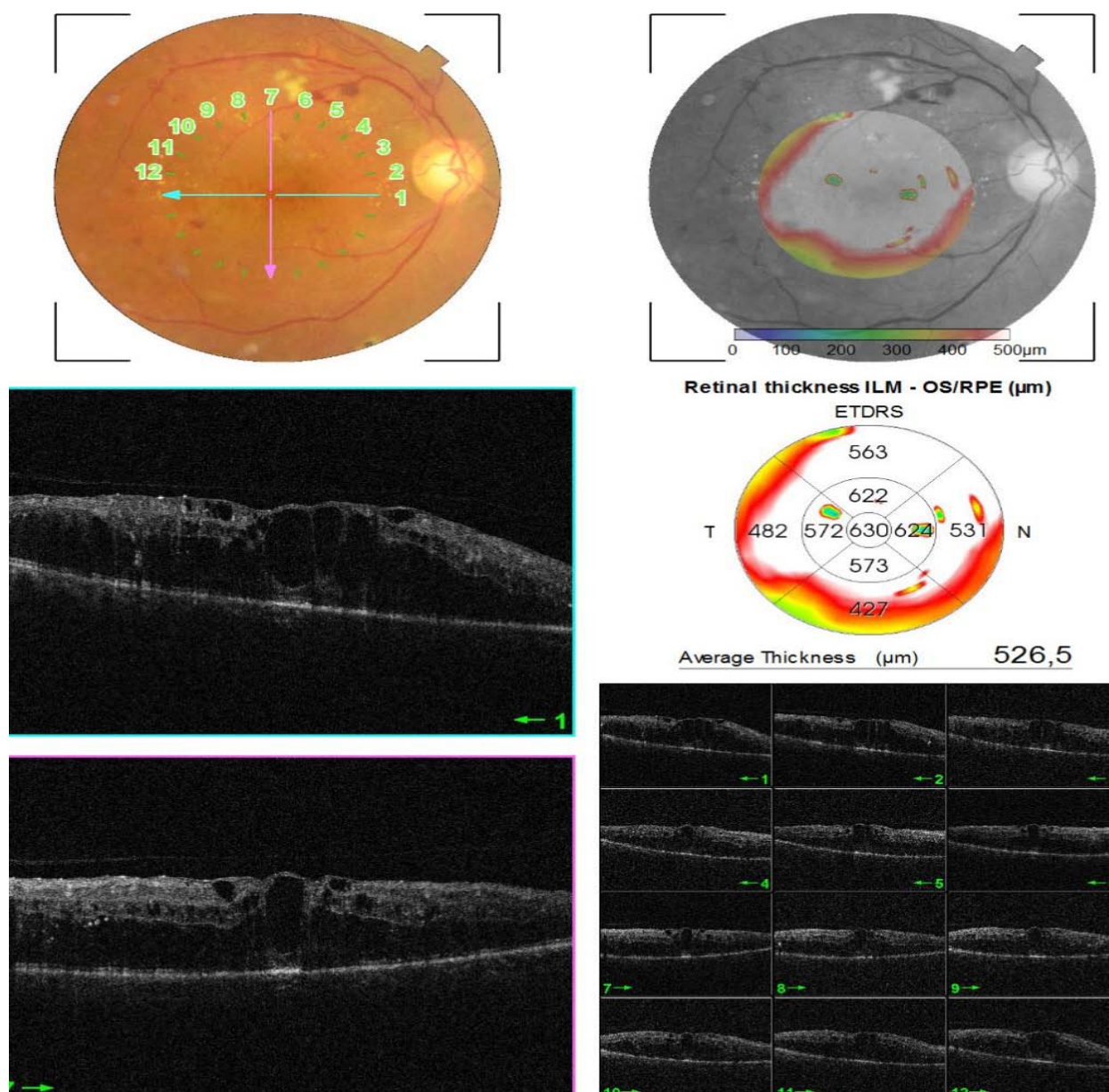


Figure 41 : exemple d'OCT maculaire chez un patient présentant un OMD : œdème maculaire avec des logettes avec un EMC à 630 μm.

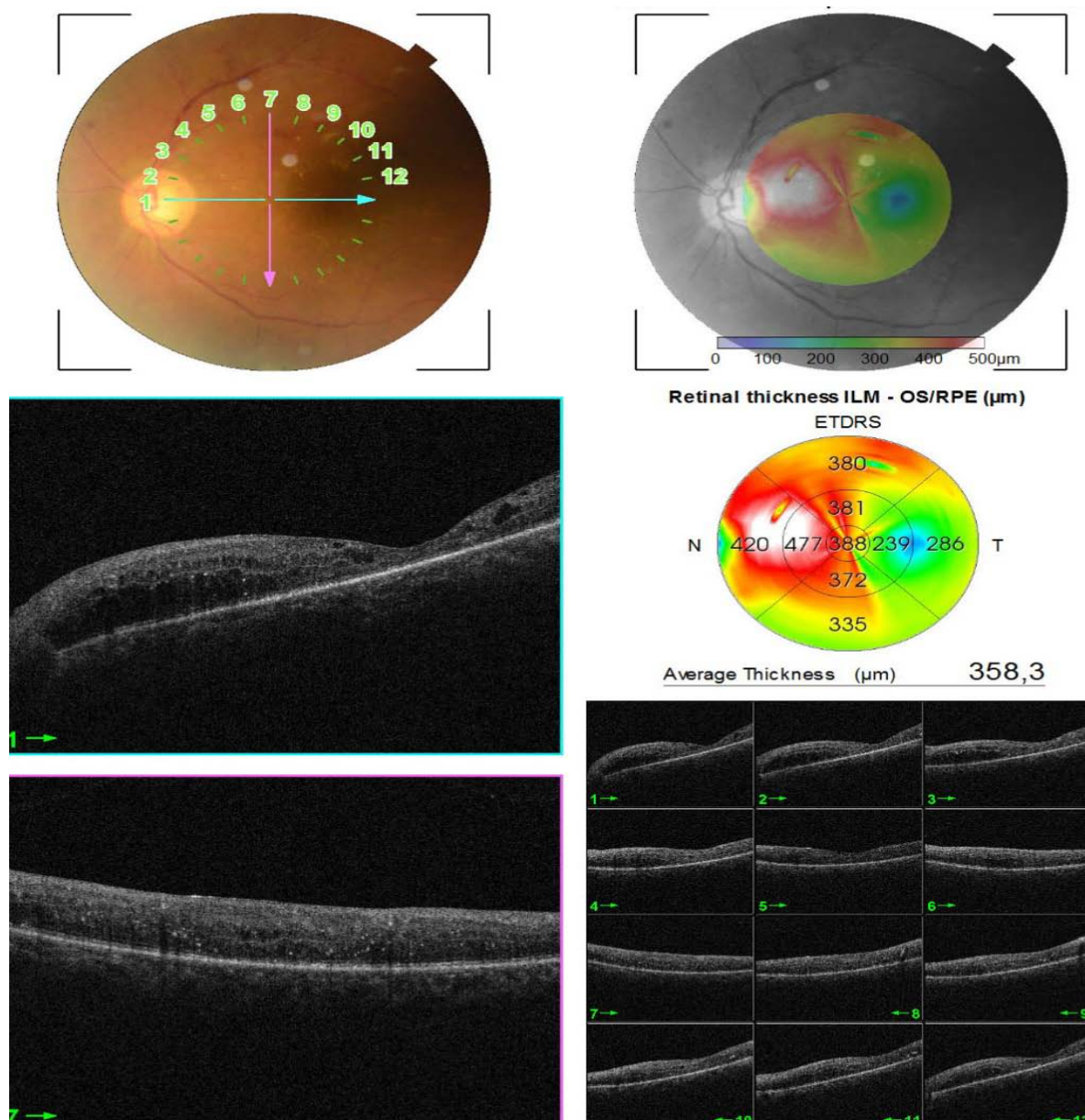


Figure 42 : exemple d'OCT maculaire chez un patient présentant un OMD : œdème maculaire diffus périfovéolaires atteignant la région centrale

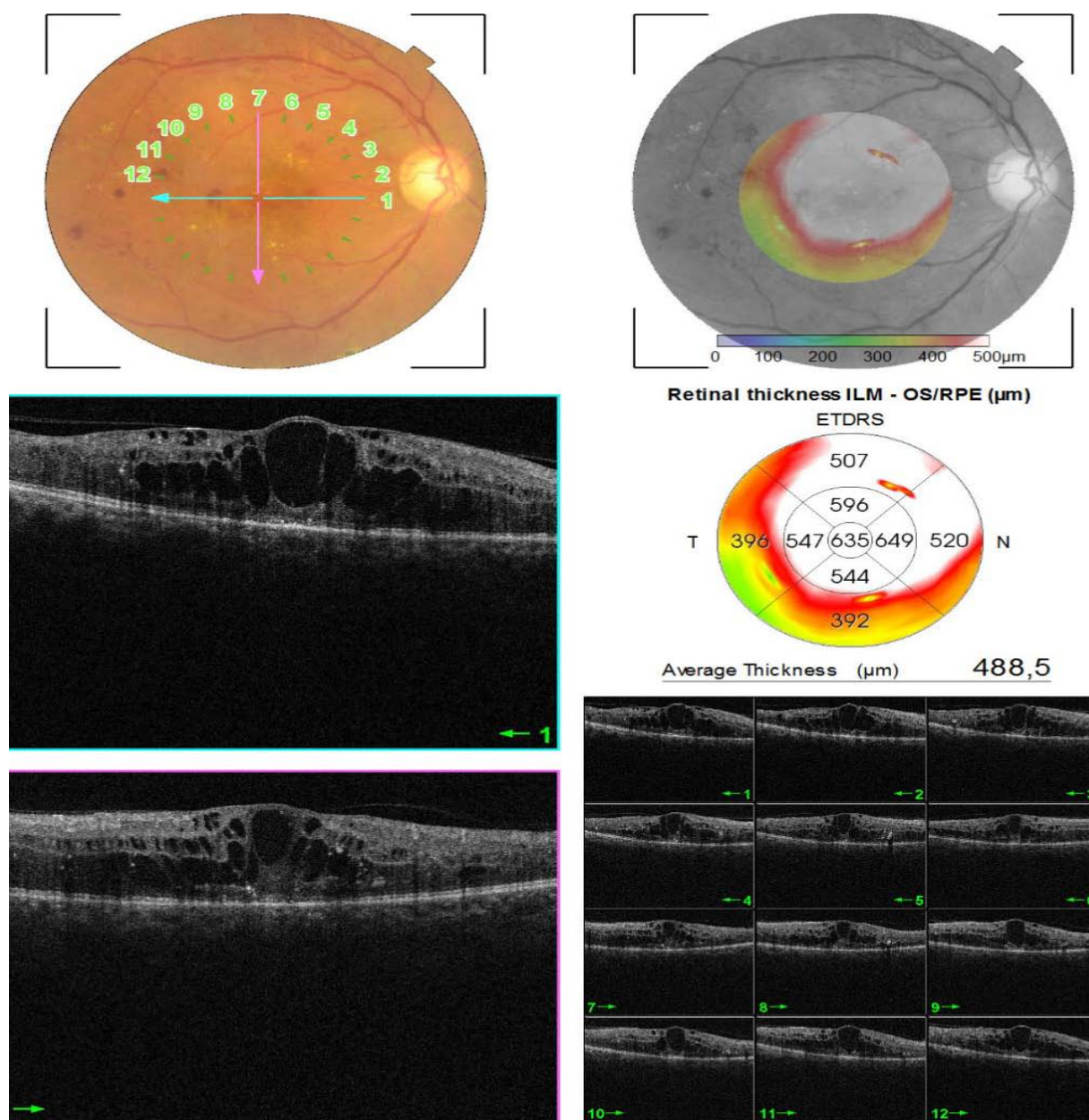


Figure 43 : exemple d'OCT maculaire chez un patient présentant un OMD : œdème maculaire avec des logettes cystoïdes et des exsudats maculaires.

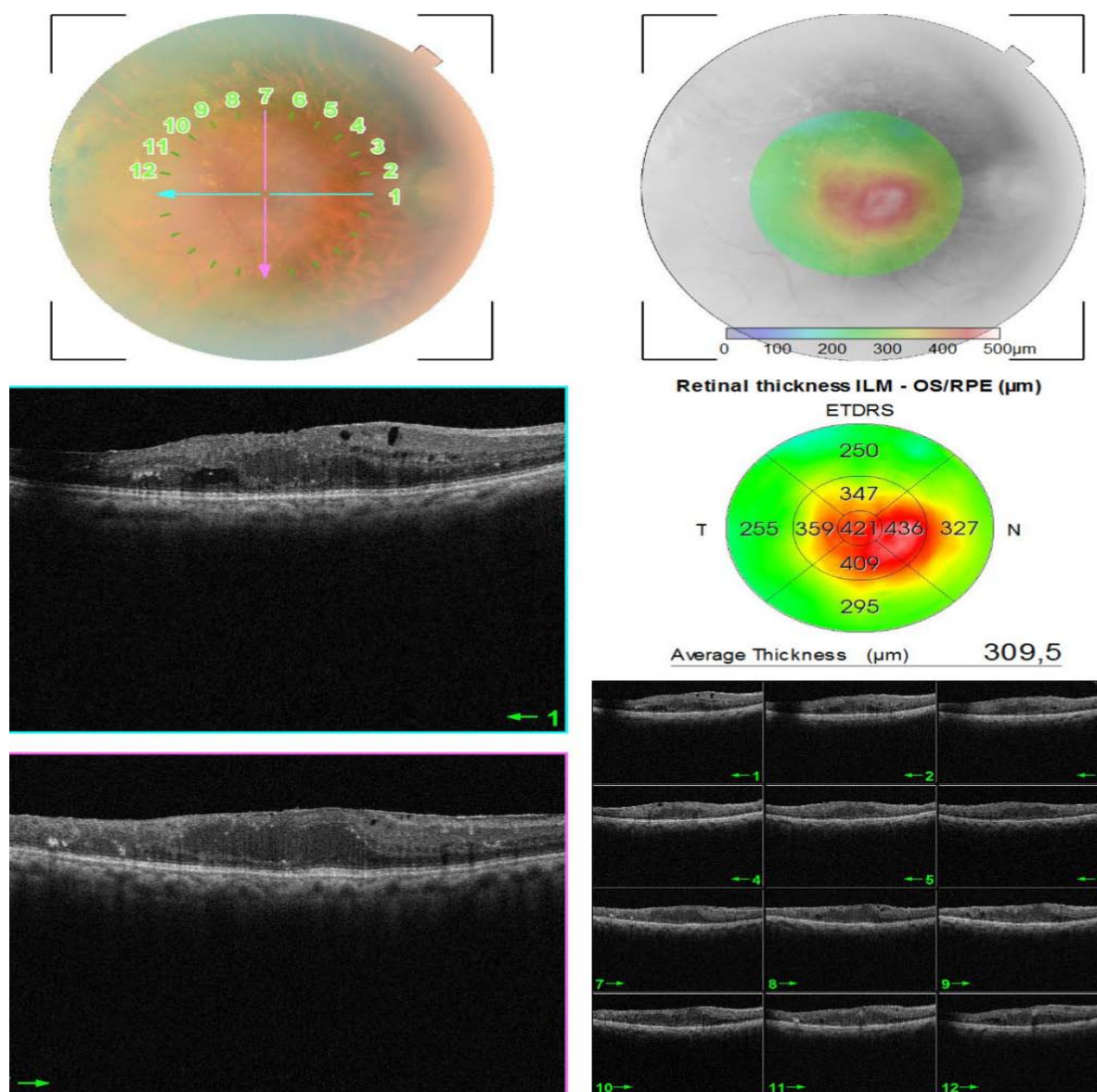


Figure 44 : exemple d'OCT maculaire chez un patient présentant un OMD : œdème maculaire avec un épaissement atteignant le centre de la macula

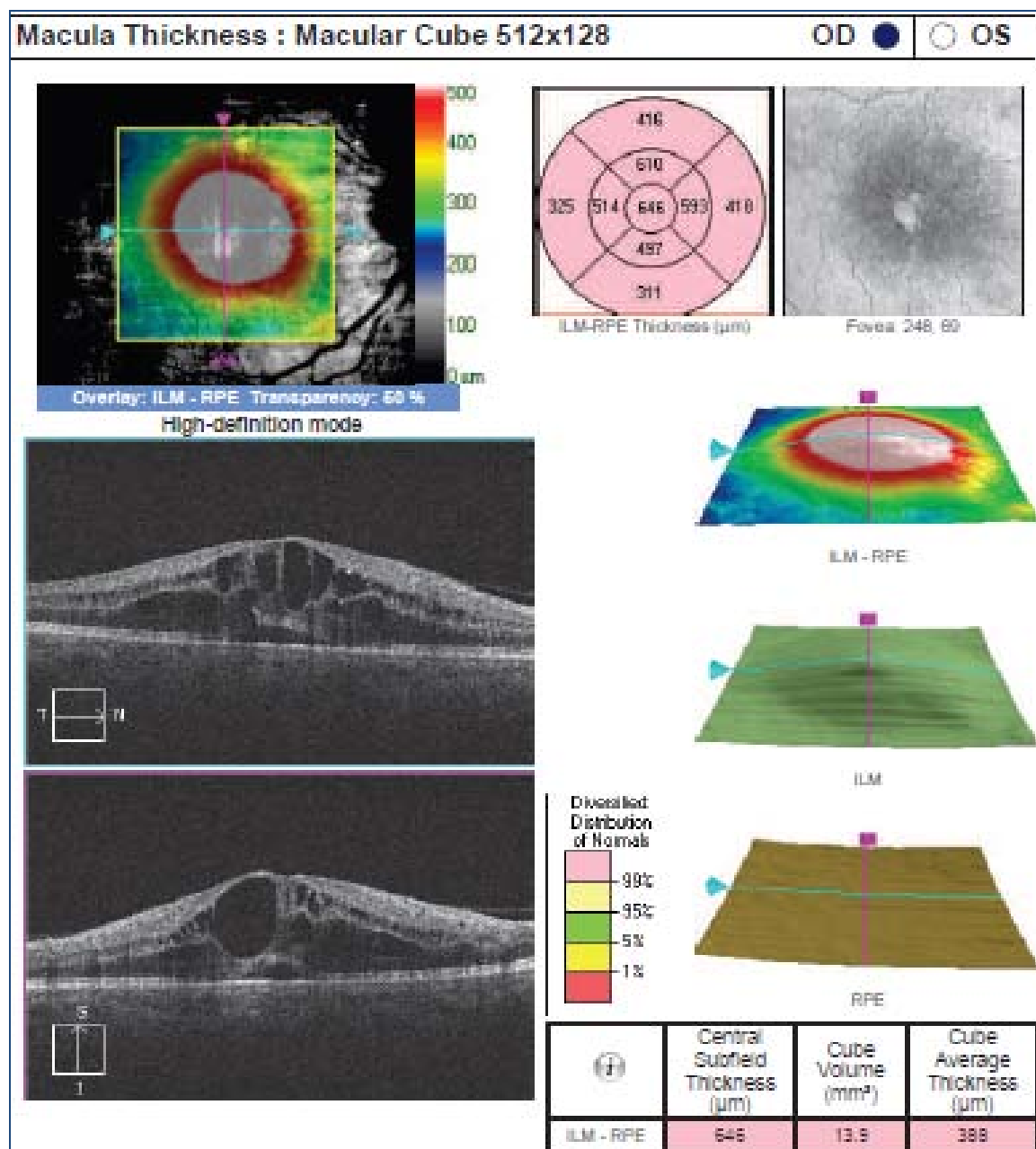


Figure 45 : exemple d'OCT SD cirrus chez un patient présentant un OMD : augmentation de l'épaisseur rétinienne, avec augmentation de l'hyporéflexivité des couches externes de la rétine, associé à un décollement séreux rétinien.

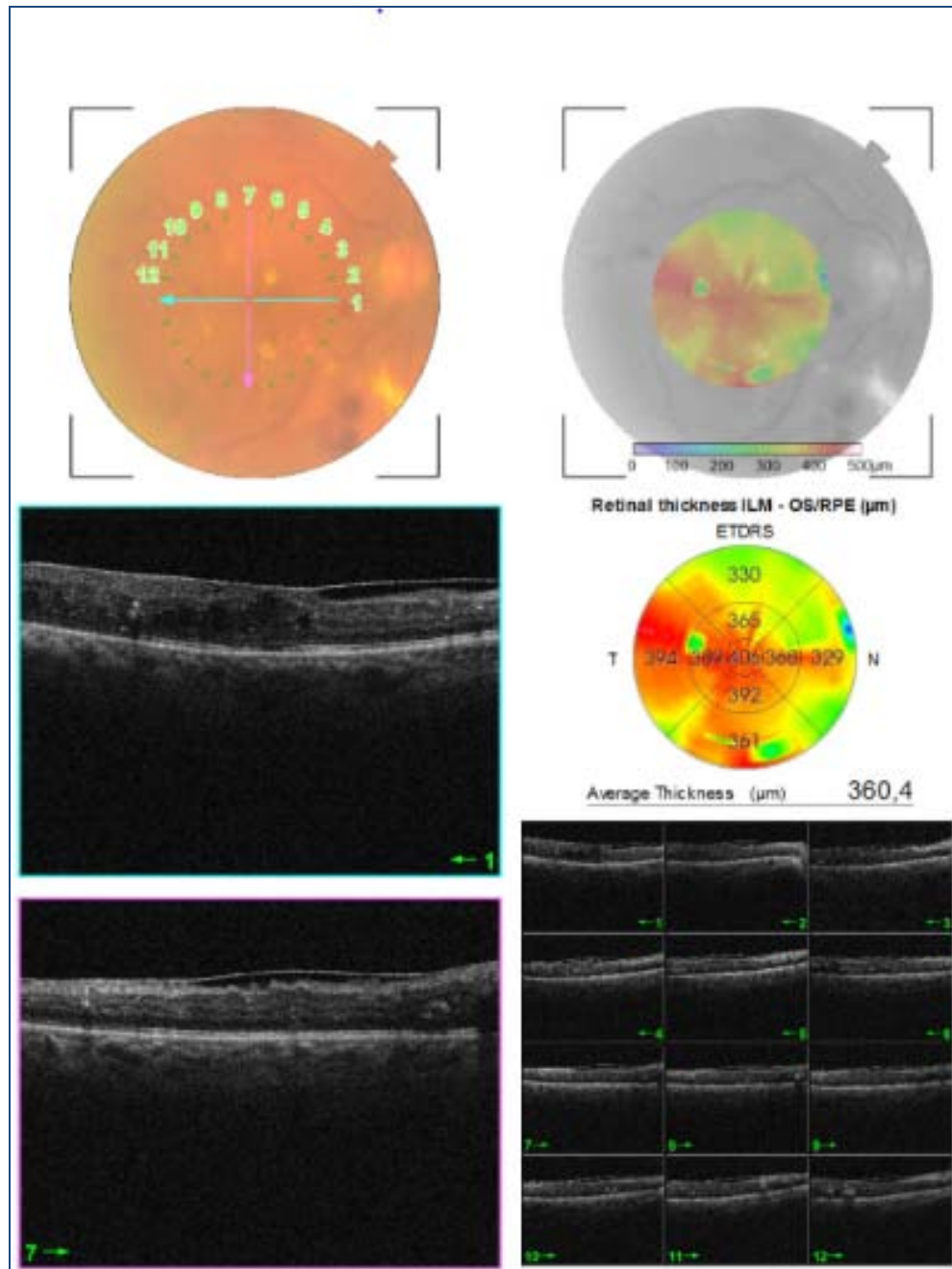


Figure 46: exemple d'OCT maculaire chez un patient présentant un OMD : œdème maculaire avec des logettes cystoïdes.

Dans l'étude de S.Stephan et all, l'épaisseur maculaire centrale était de $523 \pm 145 \mu\text{m}$, alors que Addou a trouvé une épaisseur maculaire centrale à $532,5 \pm 151,9 \mu\text{m}$.

Dans notre étude, l'épaisseur maculaire central moyen calculé était de $563,5 (\pm 149,9) \mu\text{m}$ ce qui rejoint les résultats des autres études.

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(72).

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 2×2 mm à 8×8 mm.

Les premiers travaux ont testé le flux sanguin de la tête du nerf optique et l'aspect des néovaisseaux dans la DMLA matérialisant l'hypersignal de certains néovaisseaux choroïdiens préépithéliaux.(73)

Une première analyse de l'architecture microvasculaire de la choriocapillaire et dans les télangiectasies de type 2 montrait des dilatations du plexus capillaire profond.

L'OCT conventionnel SD- OCT (B- scan) avait permis de matérialiser la réaction exsudative et l'interface vitréomaculaire. Le mode OCT en face » a initialement été utilisé pour détecter le trajet hyper- réfléchissant des néovaisseaux choroïdiens (NVC) au sein d'un décollement de l'épithélium pigmentaire ; il est actuellement utilisé en C- scan de référence pour l'angio- OCT.(74)(75)

L'angio- OCT, sans injection de colorant, permet d'avoir des informations plus précises dans les 10° centraux sur la présence et l'étendue de l'ischémie maculaire, sur les lésions maculaires très bien visibles car non masquées par la diffusion du colorant qui accompagne l'œdème maculaire en angiographie. L'imagerie multimodale de différentes causes d'OM illustre bien ce que chaque technique apporte au bilan diagnostique (figure 36).

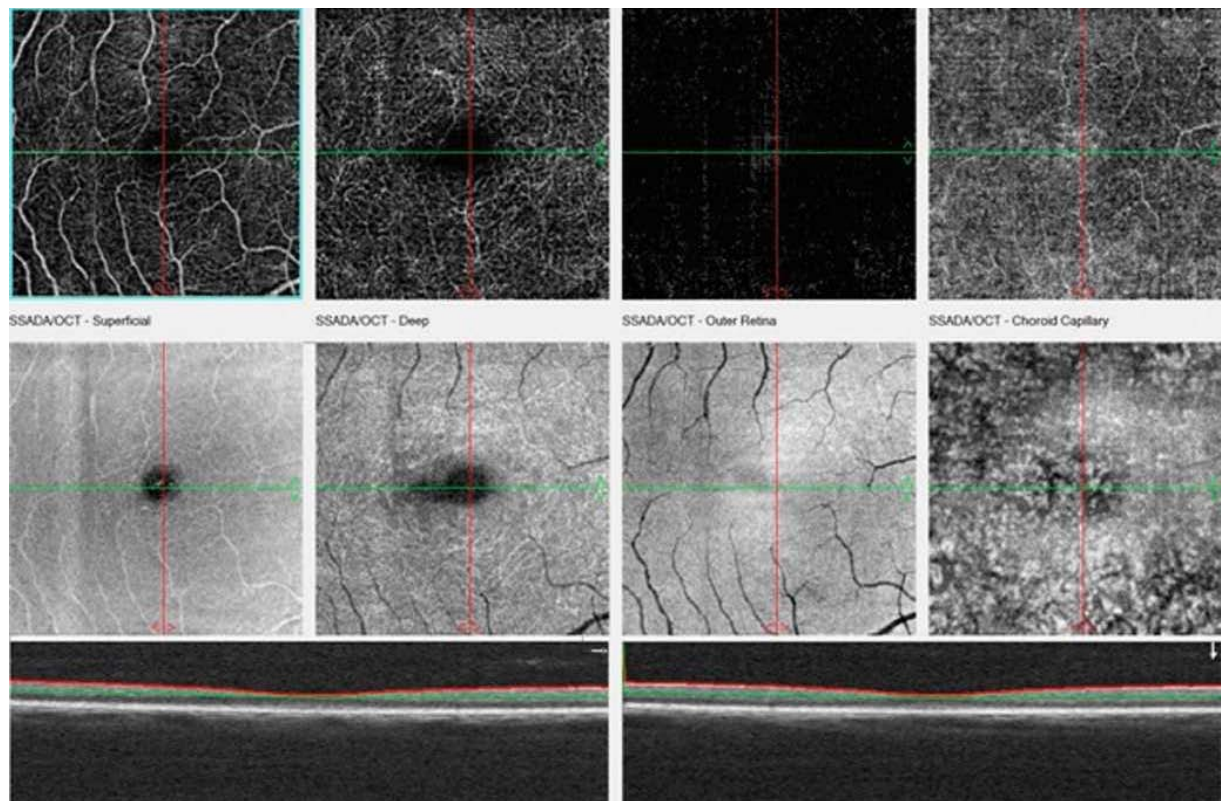


Figure 48: Angio-OCT AngioVue® d'un sujet normal, montrant de gauche à droite la segmentation automatique des couches superficielles vers les couches profondes : plan du plexus capillaire superficiel (MLI-CG), plan de plexus capillaire profond (PI-PE), plan plus profond au niveau de la rétine externe et un dernier plan au niveau de la choriocapillaire.(76)

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. (74) Les espaces existants entre les réflexions de l'interface vitréorétinienne 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 $\pm 13 \mu\text{m}$.(76) 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 intra-rétiniennes (Figure 49)

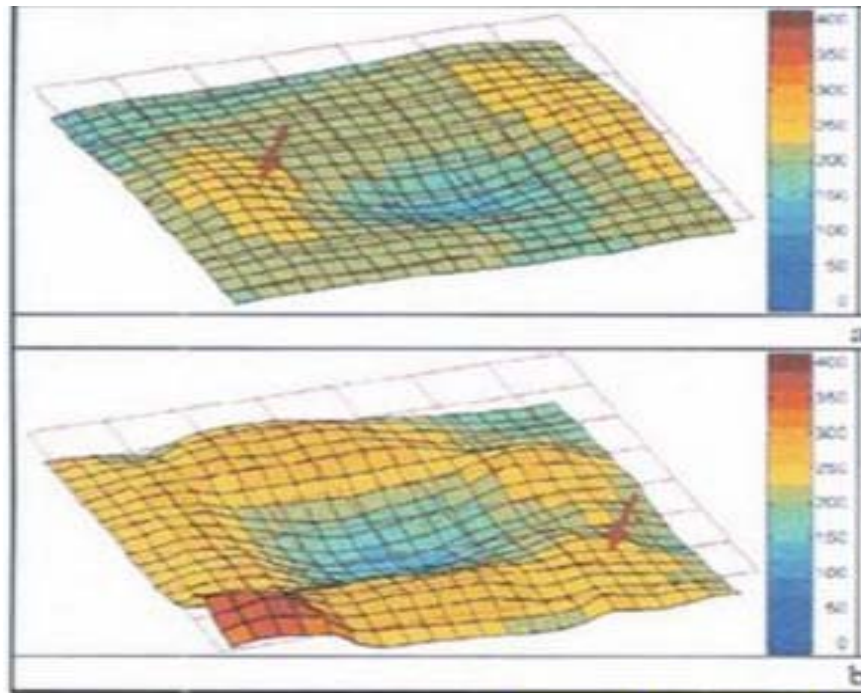


Figure 49: a : carte d'épaisseur rétinienne normale,
b : carte d'épaisseur rétinienne chez un diabétique.

3.5. La vision des couleurs :

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

4. La classification de l'œdème maculaire diabétique :

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.

Classification ETDRS maculaire

Tableau N°XIII : La classification de l' ETDRS

C Classification ETDRS de l'œdème maculaire	
Œdème maculaire	épaississement rétinien localisé à moins de 1 DP du centre de la macula. Associé ou non à des exsudats
Œdème maculaire cliniquement significatif	
épaississement rétinien et/ou exsudats atteignant le centre de la macula	
ou épaississement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500 µm du centre de la macula mais ne l'atteignant pas	
ou épaississement 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

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.(79)
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.

Tableau N°XIV : Classification de l'AAO(79).

Classification de l'AAO de l'œdème maculaire diabétique	
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	Epaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur
œdème maculaire minime	Epaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur mais distants de la macula
œdème maculaire modéré	d'épaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur proches du centre sans atteindre le centre de la macula
œdème maculaire sévère	Epaississement 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.(78)

Tableau N°XV :Classification de l'ALFEDIAM

Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM	
Maculopathie œdémateuse : épaissement rétinien localisé à moins de 1 DP du centre de la macula. on distingue :	
• Œdème maculaire focal (accompagné généralement d'exsudat • Œdème maculaire diffus de la région centrale (rarement accompagné d'exsudat) : ➢ œdème maculaire cystoïde ➢ œdème maculaire non cystoïde	
Maculopathie ischémique : occlusion étendue des capillaires de la région maculaire (agrandissement à plus de 2 fois le diamètre normal de la zone avasculaire centrale).	

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'OMD

Cette classifications moderne évolué 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(3) .

Tableau N°XVI : classification moderne de l'OMD (3)

OMD :minime	Epaississement rétinien ou d'exsudats secs au pôle postérieur mais distants de la macula
OMD :modéré	Epaississement rétinien ou d'exsudats secs s'approchant du centre sans atteindre le centre de la macula
OMD :sévère	Epaississement rétinien ou d'exsudats secs au pôle postérieur atteignant le centre de la macula
OMD :tractionnel	Epaississement rétinien maculaire associés à une traction vitréo-maculaire ou à une membrane épi maculaire
Éléments de pronostic péjoratif	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

- ✚ La traction vitréo-maculaire : est suspectée à l'examen biomicroscopique devant l'absence de décollement postérieur du vitré et aspect de la hyaloïde postérieure brillante et tendue ; l'OCT affirme la traction : le sommet de l'œdème est au niveau ou en dessous de la hyaloïde postérieure en OCT, la hyaloïde est habituellement épaissie, l'adhérence vitrénne peut être unique ou multiple, focale (largeur <1500µ) avec un sommet rétinien aigu ou plus étendue réalisant un aspect en toit de pagode, elle peut être isolée ou associée à une fine membrane épi-rétinienne cet aspect et a différencier de l'adhésion vitréo-maculaire
- ✚ Membrane épimaculaire : épaissie, entraînant des plis rétiens
- ✚ Atrophie étendue : Interruption étendue de la ligne de jonction entre les segments internes et externes des photorécepteurs (ligne ellipsoïde)

5. Les formes cliniques OMD

a. OMD et Grossesse :

Un OMD peut survenir au cours de la grossesse, lors de l'aggravation de la RD. Celle-ci peut survenir, en fin de deuxième trimestre de grossesse, notamment lorsque la grossesse n'a pas été programmée et qu'une équilibration rapide de la glycémie a été nécessaire. Il est recommandé de ne pas traiter l'OMD pendant la grossesse, celui-ci disparaissant après l'accouchement dans la majorité des cas. Les traitements par anti-VEGFs doivent être évités pendant la grossesse.

b. OMD et Rétinopathie diabétique floride:

La RD floride est une forme rare mais grave de RD survenant chez le sujet jeune diabétique, remarquable par son évolutivité très rapide. Elle se caractérise par une ischémie rétinienne sévère, pouvant se compliquer très rapidement de néo-vascularisation, pouvant même atteindre le pôle postérieur. Une photocoagulation pan-rétinienne 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 vitréenne. 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.

c. OMD et La chirurgie de la cataracte :

Elle peut aggraver un OMD préexistant. L'aggravation survient en général environ 6 semaines après la chirurgie. En cas d'OMD préexistant atteignant la région centrale, un traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGFs ou par 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.

d. 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 [82].

Cette étude du DRCR.Net a montré des résultats plus favorables du laser que ceux de l'ETDRS, puisque 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 [83]. 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 traitement 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 [84]. (cf. chapitre ranibizumab)

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 [85]. 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 [84]. 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 [86].

6. La prise en charge thérapeutique :

6.1. But :

- Contrôler le cycle glycémique et les FDR associées
- Améliorer l'AV
- Traiter l'OM
- Eviter 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 :

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

Dans l'étude de A. Jeddi Blouza et coll, les patients diabétiques mal équilibrés ont développé un OMD dans 82 % des cas contre 57 % chez les patients diabétiques bien équilibrés.

Le taux d'HbA1c est également un facteur de risque significatif dans la survenue de l'OMD. 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 [35].

En effet, certains auteurs [36,38] 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. [60] ont rapporté qu'une réduction de 2 % de l'HbA1c en 3 mois entraînait un œdème maculaire dans 75 % des cas. Selon l'étude du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [36], un taux initial d'HbA1c élevé, une réduction importante de son

taux dans un délai inférieur à 6 mois, ainsi que la sévérité de la rétinopathie diabétique à l'examen initial sont des facteurs pronostiques d'une aggravation de la rétinopathie diabétique.

Le risque de survenue de l'œdème maculaire, sa complication la plus sévère, est multiplié par 1,9 à 6 mois et 3,7 à 3 mois.

Cependant, à long terme, le recours à l'insulinothérapie aurait un effet bénéfique sur l'incidence de l'œdème maculaire. En effet, dans le rapport de la WESDR, il a été démontré qu'une diminution du taux de l'HbA1c de 1 % sur 4 ans pourrait réduire de 25 % l'incidence de l'œdème maculaire après 10 ans d'évolution dans les cas de diabète de type I.

Dans notre étude, La majorité de nos malades étaient déséquilibré sur le plan glycémique avec une hémoglobine glyquée moyenne de 6,9% (+/- 1,7).

a.2. L'hypertension artérielle :

L'étude WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy) a montré que la progression de la rétinopathie était associée à une pression artérielle diastolique élevée initiale et à l'élévation de cette pression pendant le suivi qui était de 4 ans [27]

Dans une autre étude Klein et coll. ont trouvé que la pression artérielle systolique est associée à l'incidence de l'OMD [77].

La valeur cible de la tension artérielle est habituellement < 130/80 mmHg pour les patients diabétiques.

Une large étude (RASS) multicentrique a montré que la rétinopathie diabétique chez les patients normotensifs traité par enalapril et losartan progressait plus lentement que chez les patients traités par placebo indépendamment des variations de la PA, renforçant l'hypothèse d'un effet favorable du blocage du système rénine-angiotensine dans le contrôle de la progression de la rétinopathie diabétique [78]

Dans notre étude 49 patients soit 82% étaient normo-tendue donc pas de corrélation entre l'HTA et la survenue de l'OMD.

a.3. Le syndrome d'apnée de sommeil :

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. (80)

Objectifs thérapeutiques chez le diabétique selon les recommandations de l'AFSSAPS (81)

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

b. Les anti-VEGFs:

Le développement de la rétinopathie diabétique est un processus multifactoriel. Les dommages rétinien sont actuellement reconnus comme étant le résultat d'une fuite vasculaire induite par plusieurs facteurs de croissance.

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

b.1. Le Bevacizumab (Avastin®):

C'est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se lie à toutes les isoformes du VEGF, et entraîne un blocage des liaisons aux récepteurs FR1 et KDR. Malgré que les données expérimentales suggèrent une mauvaise diffusion de l'anticorps, les études récentes(113) viennent de démontré sa pénétration dans toute l'épaisseur rétinienne et ce dans un délai de 24 heures. Il est utilisé hors AMM.

Chung a rapporté sur une série rétrospective l'efficacité du Bevacizumab dans l'œdème maculaire diabétique, mais sur un suivi limité (87).

Dans l'étude PACORES d'Aravelo, l'efficacité du Bevacizumab à deux doses (1,25 mg et 2,5 mg) a été évaluée (88). 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 (89), 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

Dans notre série, nous avons utilisé la dose de 1,25mg de Bevacizumab.

Nous avons noté une diminution de l'épaisseur fovéolaire dans 79% des cas.

Cependant le gain en termes d'acuité n'est noté que chez 55% des cas.

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 (90).

Le type cystoïde de l'œdème maculaire diabétique est généralement la cause d'un épaississement maculaire important et est donc responsable d'une dégradation fonctionnelle.

Dans notre étude, la présence de logettes cystoïdes sur la coupe OCT était liée à une mauvaise réponse. Le siège central de la logette semble être un facteur supplémentaire de mauvais pronostic.

Kang et al. (91) ont également montré que le type cystoïde constituait un facteur de mauvais pronostic fonctionnel au cours de l'œdème maculaire diabétique.

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.

La présence d'une épaisseur rétinienne dépassant les 550µm est un signe de mauvais pronostic chez nos malades.

Nous avons remarqué que certains patients, et malgré une amélioration anatomique (diminution de l'épaisseur fovéale moyenne dans 79% 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 fovéolaires 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 N° XVII).

Tableau N°XVII: résultats visuels après IIV de bevacizumab dans la littérature.

Séries	PACORES d'Aravelo(87)	Kook D (92)	Elhannati (93)	notre série
Nombre de cas	296	126	50	60
Résultats visuels				
amélioration	29%		35%	55%
stagnation	43.6%		60%	26%
dégradation	27.4%		5%	9%
Epaisseur maculaire				
Avant	403.5µm	463 µm	480 µm	563.5 um
Après	313.7µm	357 µm	320 µm	336.2 um
recul	5 ans	12 mois	4 mois	9 mois

b.2. Les autres anti-VEGF en injection intra-vitréenne en pratique clinique :

 L'aflibercept (Eylea®):

L'efficacité de l'aflibercept pour l'OMD a été démontrée par les études VIVID et VISTA (94). 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 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(100). 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(94) :

- 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, Eylea® 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 de 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(100). 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 que le bevacizumab (+19, +14, et +12 lettres respectivement à un an).

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 (34,35, 38). 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 (95).

Dans toutes les études, la tolérance au ranibizumab a été bonne, notamment sans d'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 (96,97).

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 (99).

- 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.

Le pegaptanib (Macugen®) :

Le macugen® a obtenu l'AMM dans le traitement de la DMLA néovasculaire mais a été rapidement abandonnée. Il n'a pas l'AMM dans le traitement de l'OMD en Europe.

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 [100].

L'inhibiteur de la PKC- β , le ruboxistaurin® :

En 2009, Davis et coll. ont montré que le ruboxistaurin® (voie orale) ralentit la progression de l'OMD et permettrait d'améliorer l'acuité visuelle dans les cas d'OMD sévères [101].

Le groupe PKC-DRS2 a mené par la suite une large étude multicentrique randomisée qui compare 32 mg de ruboxistaurin® par voie orale à un placebo pendant une période de suivi de 36 mois. Ils ont inclus 685 patients. Les résultats ont montré que le ruboxistaurin® a permis de réduire le risque de perte visuelle de 5.5% vs 9.1% dans le groupe placebo ($p=0.034$). Dans le groupe traité par ruboxistaurin® et le groupe placebo la proportion des patients qui ont gagné 15 lettres ou plus était respectivement de 4.9% vs 2.4%, et la proportion des patients qui ont perdu 15 lettres ou plus était respectivement de 6.7% vs 9.9% ($p=0.005$). Par ailleurs, le traitement par ruboxistaurin a permis de réduire le risque initial de traitement par laser de 26% ($p=0.008$).

Le ruboxistaurin® n'est pas utilisé actuellement en France et ne fait pas partie des alternatives thérapeutiques disponibles pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique.

c. Les corticostéroïdes :

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 en France.

Ces molécules sont des agonistes sélectifs des récepteurs glucocorticoïdes. Il existe plusieurs isoformes de ces récepteurs dans les tissus oculaires [102].

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 [103].

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 rétinien.

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 [104].

c.1. L'acétonide de triamcinolone :

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.(105)(106)(107)

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. Des études DRCR.net ont été menées sur des cohortes plus larges de patients. En 2008, une étude incluant 840 yeux de 693 patients 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 ($P=0.002$) [82].

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 triamcinolone.

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 ($+8 \pm 9$ lettres) comparé au laser seul avec respectivement ($+4 \pm 14$ lettres). Cette amélioration était comparable à celle des deux groupes traités par ranibizumab [107].

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) [82, 105].

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 [106].

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

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

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.

Haller et coll. ont montré dans leur étude de phase II que la proportion de patients ayant gagné ≥ 10 et 15 lettres à 2, 3 et 6 mois, est supérieur avec le traitement par dexaméthasone à la dose de 0.7 mg que 0.35 mg. Cette différence entre les deux groupes traités n'était pas statistiquement significative. L'amélioration de l'AV et la réduction de l'EMC était significative en faveur des patients traités par dexaméthasone comparés au groupe non traité.

L'implant de dexaméthasone (0.7 mg) a confirmé, dans l'étude Champlain, son efficacité dans l'amélioration anatomique et fonctionnelle de l'AV et l'OMD, dans les yeux vitrectomisés . Et cela, malgré la clairance plus élevée de l'implant en l'absence de vitré.

Le traitement par dexaméthasone (0.7 mg) associé au laser a été comparé au traitement par laser seul dans l'étude PLACID. A 9 mois, la proportion de patients ayant gagné ≥ 10 était de 31.7% dans le groupe traité par dexaméthasone associé au laser et 17.3% dans le groupe traité par laser seul ($p=0.007$). Cette différence n'a pas été maintenue à 12 mois (27.8% vs 23.6%). De même, l'amélioration anatomique était significativement supérieure dans le groupe traité par dexaméthasone combiné au laser comparé au laser seul ($p\leq 0.013$) à 9 mois mais pas à 12 mois et la diffusion maculaire était réduite dans le groupe traité par dexaméthasone à 12 mois ($p<0.05$)

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 0.3 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 supérieure dans les deux groupes traités par implant de dexaméthasone (22.2% et 18.4% pour les doses 0,7 et 0,3 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(108,109)

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 pour laser pour contrôler la PIO. Un pic transitoire de la PIO est atteint 6

semaines après injection. Par ailleurs, 66.0% des patients phakes 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.

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 0,3 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 0,3 mg respectivement. Parmi les traitements corticostéroïdes, les IVT d'implant de dexaméthasone peuvent également engendrer d'autres effets secondaires transitoires, à savoir une hémorragie conjonctivale, des douleurs oculaires, des hémorragies intravitréennes. Les endophtalmies, les décollements de rétine et les déchirures rétinienues ont été décrites chez moins de 2% de patients dans cette cohorte, tandis qu'une fibrose maculaire et une sécheresse oculaire sont survenues chez respectivement 8.3% et 5.8%(108)..

Suite à l'étude MEAD, l'Ozurdex®, implant biodégradable contenant 700 µg de dexaméthasone, à libération progressive, 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 pseudophakes, et chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde. Sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 mois.

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

L'implant d'acétonide de fluocinolone est commercialisé sous deux formes. Le Retisert® (acétonide de fluocinolone [FAC] ; Bausch & Lomb, Inc., New York, États-Unis) est approuvé pour le traitement de l'uvéite postérieure non infectieuse chronique aux États-Unis, et n'est pas approuvé pour le traitement de l'OMD dans l'UE.(108)

L'implantation du Retisert® nécessite une implantation chirurgicale.

L'Iluvien® (Alimera Sciences, Inc., Géorgie, États-Unis) est un implant injectable en intravitréen à libération prolongée d'acétonide de fluorocinolone à faible dose (190 µg).

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.

C'est un traitement de dernière intention, chez les patients insuffisamment répondeurs aux traitements disponibles.(109)

Les études FAME (Fluocinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema) .de phase III ont inclus 956 patients et ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'Iluvien® dans le traitement de l'OMD. Ces deux études multicentriques randomisées en double insu, ont comparé trois groupes de patients traités (pour un OMD réfractaire aux anti-VEGF) par un implant délivrant 0,2 µg/jour ou 0,5 µg/jour d'acétonide de fluocinolone ou par une injection simulée. Un traitement par laser était possible à partir de la 6ème semaine. Le pourcentage de patients ayant présenté un gain visuel ≥ 15 lettres à 2 ans était respectivement dans le groupe traité par Iluvien® à faible dose et à forte dose 28,7 % et 28,6 % comparé à 16,2 % dans le groupe placebo ($p = 0,002$). Cette amélioration a été maintenue à 36 mois. L'amélioration moyenne de l'AV à 24 mois était de + 4,4 lettres ($p = 0,02$) et + 5,4 lettres ($p = 0,016$) dans les deux groupes traités contre +1,7 lettres dans le groupe placebo. Au terme de 36 mois de suivi, environ un tiers des patients ayant terminé l'étude ont présenté une amélioration de l'AV ≥ 15 lettres, et environ 3/4 des patients ont eu besoin d'un seul implant. Une sous-analyse a montré un bénéfice visuel plus important chez les patients rapportant une durée d'OMD supérieure à 3 ans. Les patients traités par placebo ont eu plus de traitement par laser que les patients recevant de l'acétonide de fluocinolone. Les effets secondaires semblaient être moins importants avec la dose la plus faible d'acétonide de fluocinolone. La cataracte était opérée dans 80% des cas dans ce groupe vs 87.2% dans le groupe traité par forte dose et 27.3% dans le groupe traité par placebo (pourcentage des patients opérés parmi les patients phaqes à l'inclusion). Une PIO ≥ 30 mmHg était observée dans 37.7% des yeux traités par faible dose, 45.5% en cas de forte dose et

11.9% chez les patients contrôle. Une chirurgie filtrante était nécessaire dans 4.8% et 8.1% des cas et un traitement laser pour contrôler l'hypertonie dans 1.3% et 2.5% des cas dans les groupes 0,2 µg/jour et 0,5 µg/jour d'acétonide de fluocinolone respectivement.

L'Iluvien[®] est donc un traitement de dernière intention pour le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'OMD chronique, réservé aux cas où la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.

d. Le traitement chirurgical :

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 (59). 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 (59): « 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. »

6.3. Les indications :

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 modéré

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
- 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, en respectant les précautions énoncées ci-dessus. 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 première 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 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, 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 ait plus de modification de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire centrale pendant trois évaluations mensuelles 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 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 Ozurdex® :

Après la première injection, 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 dans les 15 jours suivant l'injection, uniquement après la 1ère injection. Ultérieurement, des contrôles plus espacés seront possibles. 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 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.

c.5. Traitement par bevacizumab :

Dans notre série, le traitement administré une fois par mois trois fois 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. 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.

6.4. Facteurs influençant le choix des traitements :

Outre le contrôle des facteurs systémiques, le choix du traitement dépendra de :

L'acuité visuelle, en tenant compte des exigences professionnelles et notamment du besoin de conduire

Type d'OMD : localisation et sources des diffusions (microanévrismes...)

Présence d'un élément tractionnel associé à l'OMD

Sévérité de l'ischémie rétinienne associée, notamment rubéose irienne

Etat du cristallin : cristallin clair, cataracte, pseudophaquie, implant à fixation irienne, aphaquie

Pression intraoculaire et de l'existence d'un glaucome

Possibilité du patient à venir tous les mois, de la compliance du patient

Existence de contre-indications aux différents traitements, notamment antécédents cardio-vasculaires récents, grossesse, antécédents oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...).

CONCLUSION



L'œdème maculaire diabétique (OMD) constitue un problème de santé publique majeur du fait de la dégradation de la qualité de vie des patients diabétiques en étant une cause majeure de malvoyance. Sa prévalence augmente avec la durée d'évolution du diabète atteignant jusqu'à 30 % après 20 ans d'évolution de la maladie, quel que soit le type de diabète.

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

L'injection intravitréenne de Bevacizumab apparaît être efficace dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique à court terme, en améliorant l'acuité visuelle et diminuant l'épaisseur maculaire centrale.

En plus, la technique d'injection est facile et simple à réaliser, elle semble ainsi être une alternative de traitement pour les patients diabétiques atteints 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.

L'injection intra vitrénne de Bevacizumab tire son intérêt de la simplicité de la méthode, le peu de complications qu'elle peut générer. Plusieurs études sont nécessaires pour démontrer que l'administration de Bevacizumab en intra vitrén améliore le pronostic visuel, sans effets secondaires, et ce à long terme pendant 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 rétinienne d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'une prévention adéquate.

ANNEXES



Fiche d'exploitation

Traitement par injections intravitréennes des anti-VEGF dans les œdèmes maculaires diabétiques.

Identité :

- N° du dossier :
- Nom et prénom :
- Age :
- Sexe : F ☐ M ☐
- profession :
- Niveau socio-économique : bas ☐ moyen ☐ élevé ☐

Antécédents :

- Diabète :
 - Type: I ☐ II ☐
 - Ancienneté :
 - Le traitement: ADO ☐ insuline ☐
- Type de la rétinopathie diabétique :

NP Minime ☐	NP modérée ☐	NP sévère ☐
P minime ☐	P modérée ☐	P sévère ☐
- Laser: Faite ☐ Non faite ☐ Incomplète ☐
- Autres : HTA ☐ Dyslipidémie ☐ Cardiopathie ischémique ☐
AVC ischémique ☐ Chirurgie de cataracte ☐

Données cliniques :

- Motif de consultation : BAV ☐ dépistage ☐
- Av : VL SC ☐ AV ☐
VP SC ☐ AV ☐
- SA :
 - TIO : élevé ☐ normal ☐
 - Cataracte : oui ☐ non ☐ IOL ☐
 - Rubéose irienne : oui ☐ non ☐
- SP :
 - Vitré : Clair ☐ HIV ☐
 - Aire maculaire :

Hémorragie ☐	exsudats distance : r fovéa ☐
RD oui ☐	non ☐
Excavation papillaire : C/D normale ☐	excavée ☐

• Angiographie rétinienne :

- | | | |
|-----------------|---------------------------------------|--|
| ▪ ZAC : | normale ☐ | élargie ☐ |
| ▪ OM : | focal ☐ | ' AAO ' ☐ |
| Diffus : | non cystoïde ☐ | |
| | cystoïdes ☐ | |
| | mixte ☐ | |
| ▪ Présence de : | AMIR ☐ | micro anévrisme ☐ |

• OCT maculaire :

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

✚ Les données de prise en charge :

- | | | |
|--------------------------|--------------------------------------|--|
| • Equilibre des FDR : | oui ☐ | non ☐ |
| ▪ Coté : | droit ☐ | gauche ☐ |
| ▪ Nombre d'IVT par œil : | | |
| ▪ Suivi : | | |
| ▪ AV : | après 3 mois | |
| | Après 6 mois | |
| ▪ Suivi OCT : | | |
| o OM : | EM ☐ | EMC ☐ |
| o Exsudat : | ☐ | |
| o DSR : | disparition ☐ | diminution ☐ persistance ☐ |
| o Complications | | |

RÉSUMÉS



Résumé

L'OMD se définit comme un épaissement de la région maculaire, lié à une accumulation de liquide extracellulaire dans la rétine.

Nous avons réalisé une étude prospective de 60 patients traités par injection intravitréenne de Bevacizumab.

Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité des injections intravitréennes de Bevacizumab (Avastin) sur l'évolution de l'œdème maculaire diabétique en pratique clinique pendant un suivi d'au moins 12 mois et d'étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques.

Les résultats de notre étude retrouvent une amélioration de l'acuité visuelle dans 55% des cas et une réduction de l'épaisseur maculaire centrale de $-87,2 \mu\text{m}$ à 12 mois, avec un nombre d'injections de 3 à 8.

D'autres études de pratique clinique avec un suivi à plus long terme pourront permettre de confirmer le maintien de ces résultats anatomiques et fonctionnels au-delà de la 2ème année.

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

The macular diabetic edema is defined as a thickening of the macular region, linked to an accumulation of extracellular fluid in the retina.

We performed a prospective study of 60 patients treated with intravitreal injection of Bevacizumab.

The aim of our study was to evaluate the efficacy of intravitreal injection of Bevacizumab (Avastin) on the evolution of diabetic macular edema in clinical practice during a follow-up of at least 12 months and to study the clinical features and paraclinical.

The results of our study show an improvement in visual acuity in 55% of cases and a reduction in central macular thickness of $-87.2 \mu\text{m}$ at 12 months, with a number of injections of 3 to 8.

Other clinical practice studies with longer-term follow-up may confirm the maintenance of these anatomical and functional results beyond the 2nd year.

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

تعرف الوذمة البقعية لمرضى السكري تورم وزيادة في سمك الشبكية، نتيجة تراكم السوائل في شبكية العين.

أجرينا دراسة استطلاعية بخصوص 60 مريضا تلقوا حقن البيفاسيزيماب على مستوى الزجاجية.

كان الهدف من دراستنا هو تقييم حقن البيفاسيزيماب على تطور الوذمة البقعية الصفراء لمرضى السكري، وذلك

خصائصها السريرية خلال مدة دامت 12 شهرا.

أظهرت نتائج دراستنا تحقيق تحسنا في حدة البصر في 55 ٪ من الحالات وانخفاض في سمك البقعة

المركزية من 87,2- ميكرو متر في 12 شهرا مع عدد من الحقن يتراوح بين 3 و 8 حقن.

تؤكد دراسة الممارسة السريرية الأخرى ذات متابعة أطول مدى الحفاظ على هذه النتائج التشريحية والوظيفية

عامة

تبث أن حقن البيفاسيزيمات فعالة في علاج وذمة البقعة الصفراء لدى مرضى السكري، هذه الحقن تمكن من

تحسين حدة البصر وتناقص سمك البقعة المركزة.

BIBLIOGRAPHIE



1. **Dupas B, Feldman–Billard S, Bui Quoc E, et al.**
Influence of pulse pressure and spontaneous variations of macular thickness in patients with diabetic macular edema.
Acta Ophthalmol 2014 ; 92 : 372–6.II
2. **Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al.**
Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy.
Diabetes Care 2012;35(3):556–64.
3. **Massin,P,bailif.S Ceuzot,athers.C Fajunkochen.F, kodjik.F,**
Diabetic macular edema : Diagnosis and pre-treatment work –up (recommendation de la SFO)
Journal français d’ophtalmologie (2015)38, e187 e189.
4. **Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE.** Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035.
Diabetes Res Clin Pract. 2014 :103 :137–49
5. **Mason RH, West SD, Kiire CA, et al.**
High prevalence of sleep disordered breathing in patients with diabetic macular edema.
Retina 2012;32(9):1791–8.
6. **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.
7. **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.
8. **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.
9. **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.

10. **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.
11. **Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, et al.**
Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage.
Nat Med 2000 ; 6 : 460–3.
12. **Antonetti DA, Wolpert EB, Demayo 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.
13. **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.
14. **Salesse C.**
Physiologie du signal visuel rétinien : de la photo transduction jusqu'au cycle visuel.
EMC Ophtalmologie 2016;13:1–12 [Article 21-026-K-010].
15. **Tachibanaki S, Shimauchi-Matsukawa Y, Arinobu D, Kawamura S.**
Molecular mechanisms characterizing cone photo responses.
Photochem Photobiol 2007;83:19–26
16. **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.
17. **Yokoyama S.**
Evolution of dim-light and color vision pigments.
Annu Rev Genomics Hum Genet 2008;9:259–82
18. **Shichida Y, Matsuyama T.**
Evolution of opsins and phototransduction.
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;364:2881–95.
19. **Das A, McGuire PG, Rangasamy S.**
Diabetic Macular edema : pathophysiology and novel therapeutic targets.
Ophthalmology 2015 ; 122 : 1375–94.

20. **Hammes HP, Feng, Y, Pfister, F, Brownlee M.**
Diabetic retinopathy: targeting vasoregression.
Diabetes 2011 ; 60 : 9–16.
21. **Zhang X, Zeng H, Bao S, et al.**
Diabetic macular edema: new concepts in patho–physiology and treatment.
Cell Biosci 2014; 4 : 27.
22. **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.
23. **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.
24. **Antonetti DA, Klein R, Gardner TW**
Diabetic retinopathy.
N Engl J Med 2012 ; 366 : 1227–39.
25. **Paulus YM, Gariano RF.**
Diabetic retinopathy: a growing concern in an aging population.
Geriatrics 2009;64:16–20.
26. **MASSIN P, PAQUES M.**
Epidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique.
Encycl Méd Chir (Elsevier), Paris.
Ophtalmologie 2001, 21–240–F– 10, 6p.
27. **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.
28. **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

29. **BRESNICK GH, LOPPE DE FARIA JM, JALH AE, TREEMPE CL, MC MEEL JW**
Œdème maculaire diabétique. In : Grange JD. La rétinopathie diabétique.
Rapport Soc Fr Ophtalmo. Paris, Masson. 1995; 315–35.

30. **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.

31. **DELCOURT C, VILLATE-CATHELINEAU B, VAUZELLE-KERVROEDAN F, PAPOZ L, AN**
THE CODIAB-INSERM-ZENECAR PHARMA STUDY GROUP. Clinical correlates of advanced
retinopathy in type II diabetic patients: Implications for screening.
J Clin Epidemiol. 1996 ;49:679–85

32. **CHEW EY, KLEIN ML, FERRIS III FL, REMALEY NA, MURPHY RP, CHANTRY K, ET AL.**
Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic
retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report number 22.
Arch Ophthalmol. 1996 ;114:1079–84

33. **NONAKA A, KIRYU J, TSUJIKAWA A, YAMASHIRO K, NISHIJIMA K, KAMIZURU H, ET AL.**
Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in non-photocoagulated
retina.
Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 ;43:1204–9

34. **ROHIT VARMA, FARZANA CHOUDHURY et AL**
Four-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

35. **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.

36. **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

37. **B.Kartelidze, F.Frouin**
Anatomie microscopique de la rétine et anatomopathologie de l'œdème maculaire diabétique .
Rapport SFO 2016 chapitre II page 13.

38. **Raman R, Rani PK, Reddi RS, et al.**
Prevalence of Diabetic Retinopathy in India
journal.opht. February 2009 Volume 116, Issue 2, Pages 311–318
39. **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
40. **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
41. **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
42. **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.
43. **Kayıkçýolu O, Ozmen B, Seymenoglu G, Tunalı D, Kafesçiler SO, Güclü F, Hekimsoy Z.**
Macular Edema in Unregulated Type 2 Diabetic Patients Following Glycemic Control
Arch Med Res. 2007 May; 38(4):398–402.
44. **Lloyd Paul Aiello, MD, PhD, 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.
45. **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.
46. **Pedro Romero Aroca, Merce` Salvat, Juan FernándeZ , Isabel Méndez**
Risk factors for diffuse and focal macular edema
Journal of diabetes and its complications July–August, 2004 Volume 18, Issue 4, Pages 211–215

47. **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
48. **Pinar Altıaylik, Muhammed Necati Demir, Mehmet Akif Acar et Al.**
Serum lipid profile in diabetic macular edema.
jdiacomp. July–August, 2009 Volume 23, Issue 4, Pages 244–248
49. **Chantelau E et Al.**
What may be gained from standard photocoagulation during early worsening of diabetic retinopathy? An observational study in type-1 diabetic patients after tightening of glycemic control.
Diabetes Metab, 2001;27:366–71
50. **John Conrath, Amelie Lecleire–Collet, Ali Erginay et Al.**
La maculopathie diabétique
STV, vol. 17, n° 8, octobre 2005
51. **Varma R, Torres M, Pena F, et al.**
Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study.
Ophthalmology. 2004;111:1298–306
52. **Bhagat N, Grigorian RA, Zarbin MA.**
Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment.
Surv Ophthalmol 2009;54:1–32.
53. **Ndoye Roth PA, Grange JD, Hajji Z.**
Œdème maculaire cystoïde du diabétique et vitrectomie.
J Fr Ophtalmol, 2003;26:3846.
54. **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
55. **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.

56. **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.
57. **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.
58. **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
59. **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
60. **Favard C, Guyot-Argenton C, Assouline M.**
Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy.
Ophthalmology. 2010;99:48–60
61. **F.Bequet .**
Diagnostic clinique et exploration complémentaire
Rapport SFO 2016, chapitre V page 76
62. **V.GUALIND ,A ERGINAY.**
Diagnostic clinique et exploration complémentaire
Rapport SFO 2016,chapitre V page 84
63. **C. Delcourt, P. Massin , M. Rosilio.**
Epidemiology of diabetic retinopathy: Expected vs reported prevalence of cases in the French population
Diabetes Metab. 2009 Dec;35(6):431–8
Retina 2015;35(11):2384—91.
64. **Couturier A, Mane V, Bonnin S, et al.**
Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomographyangiography.

65. **Krepler K, Wagner J, Sacu S.**
The effect of intravitreal triamcinolone on diabetic macular oedema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;243:478-481.
66. **Gaucher D, Tadayoni R et Al.**
Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema.
Am J Ophthalmol 2005;139:807-813.
67. **David J. Browning, Micheal M. ALTAWHEEL et Al.**
Diabetic Macular Edema: What Is Focal and What Is Diffuse?
AJO November 2008 Volume 146, Issue 5, Pages 649-655.e6
68. **Kang SW, Park CY, Ham DI.**
The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema.
Am J Ophthalmol 2004;137:313-322.
69. **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.**
A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema.
Ophthalmology 2008;115:1447-59
70. **ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al.**
Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.
N Engl J Med 2008;358:2560-72.
71. **F. Varenne, V. Pagot-Mathis, V. Soler ***
OEdème maculaire diabétique et autres maculopathies du sujet âgé diabétique
NPG : NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, GERIATRIE, 92 vol 16. – 2016(SFO)
72. **Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al.**
Split- spectrum amplitude- decorrelation angiography
with optical coherence tomography.
Opt Express 2012 ; 20 : 4710-25.
73. **Baumann B, Potsaid B, Kraus MF, et al.**
Total retinal blood flow measurement with ultrahigh speed swept
Source/Fourier domain OCT.
Biomed Opt Express 2011 ; 2 : 1539-52.

74. **Tokayer J, Jia Y, Dhalla AH, Huang D.**
Blood flow velocity quantification using splitspectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography.
Biomed Opt Express 2013 ; 10 : 1909–24.
75. **Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, et al.**
Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood.
Biomed Opt Express 2012 ; 3 : 3127–37.
76. **Kusuhara 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
77. **Klein R, Klein BE, Moss SE, et al.**
The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XI. The incidence of macular edema.
Ophthalmology, 1989, 96 : 1501–1510
78. **Wilkinson CP, Ferris III 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
79. **Browning DJ, Ataweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU.**
Diabetic Retinopathy Clinical research Network .Diabetic macular edema :what is focal and what is diffuse ?.
Am J ophthalmol 2008;146:649–55.
80. **HARSCH IA, SCHAHIN SP, BRUCKNER K.**
the effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patient with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes.
Respiration. 2004, 71 ;252–259
81. **Type 2 diabetes treatment :**
French recommendations for good practice AFSSAPS HAS 2006.
Diabetes Metab 2006 ; 32 :643–648
82. **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

83. **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

84. **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.

85. **Pere Romero-Aroca.**
Is laser photocoagulation treatment currently useful in diabetic macular edema.
Med hypothesis discov innov ophthalmol journal 2015 ; 4 :5–8

86. **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

87. **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

88. **J. Fernando Arevalo, MD, FACS**correspondenceemail, 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

89. **Michel Michaelides, MD, FRCOphth**low 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

90. **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

91. **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
92. **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.
93. **El hannati .Rajaa**
Le traitement de l'œdème maculaire diabétique par les injection intravitréennes de (à propos de 50 CAS)
thèse en médecine 2016
94. **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.
95. **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.
96. **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.
97. **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.
98. **Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS.**
Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy.
Ophthalmology. 2015 Feb;122(2):367–74.

99. **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.
100. **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
101. **Davis MD1, Sheetz MJ, Aiello LP, Milton RC, Danis RP, Zhi X et al.**
Effect of ruboxistaurin on the visual acuity decline associated with
long-standing diabetic macular edema.
Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Jan;50(1):1–4
102. **Edelman JL.**
Differentiating intraocular glucocorticoids.
Ophthalmologica.2010;224(suppl 1):25–30.
103. **Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A.**
Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema.
Clin Ophthalmol. 2015 Jul 16;9:1321–35
104. **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.
105. **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
106. **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.
107. **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.

108. **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.
109. **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.
110. **Campochiaro P.A., Brown D.M., Pearson A., Chen S., Boyer D., Ruiz– Moreno J., et al.**
Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema
Ophthalmology 2012; 119 : 2125–2132
111. **Soubrane G, Behar–Cohen F.**
Fluocinolone acetonide (ILUVIEN®) micro-implant for chronic diabetic macular edema.
J Fr Ophthalmol. 2015 Feb;38(2):159–67.
112. **Simunovic MP, Hunyor AP,**
Ho IV Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis.
Can J Ophthalmol. 2014 ;49:188–195
113. **Intravitreal Bevacizumab (AVASTIN) Therapy for persistent diffuse diabetic macular edema, RETINA,**
the journal of retinal and vitreous diseases, 2006, volume 26, number 9
114. **Xu HZ, Le YZ.**
Significance of outer blood-retina barrier breakdown in diabetes and ischemia. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011 ; 52 : 2160–4.
115. **Omri S, Omri B, Savoldelli M, et al.**
The outer limiting membrane (OLM) revisited : clinical implications.
Clin Ophthalmol 2010 ; 4 : 183–95.
116. **Hollborn M, Dukic–Stefanovic S, Pannicke T, et al.**
Expression of aquaporins in the retina of diabetic rats.
Curr Eye Res 2011 ; 36 : 850–6

117. Agathe CAZET supervielle

Injection intravitréenne de Ranibizumab complétée par la photocoagulation laser en grid dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique avec déficit visuel

Thèse en médecine 2014 potiers.

118. MANAR ADDOU REGNARD

Efficacité du traitement des injections intravitréennes des Ranibizumab dans l'œdème maculaire diabétique.

Thèse en médecine 2016.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والآلم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 092

سنة 2018

حقن على مستوى الزجاجية لمضاد VEGF في علاج الوذمة البقعية لمرضى السكري: دراسة استطلاعية بخصوص 60 مريضا

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/14
من طرف

السيدة وصال رضوان

المزداة في 02 يناير 1992 بكلميم

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الوذمة البقعية لمرضى السكري - حقن على مستوى الزجاجية - البيفاسيزيماب

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

ع. متوكل

أستاذ في أمراض العيون

م. قريط

أستاذ مبرز في أمراض العيون

إ. حاجي

أستاذة مبرزة في أمراض العيون

ي. قاموس

أستاذ مبرز في الانعاش والتخدير

هـ. بيزري

أستاذ مبرز في أمراض الغدد والأمراض الاستقلابية

السيد

السيد

السيدة

السيد

السيد