



République Algérienne Démocratique et Populaire

*Université Abou Bekr Belkaid
Faculté de Médecine « Dr. Benzerdjeb »*

7^{ème} Année Médecine



Thème :

***L'OCT de l'œdème
maculaire diabétique***

Effectué par : Feroui Meryem Hafida

Encadré par : Pr Boussalah

Service d'ophtalmologie -TLEMCEM

Chef de service : PR BOUSSALAH

Professeur Myriam BOUSSALAH
Chef de Service d'Ophtalmologie
C.H.U. TLEMCEM

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2012/2013

Remercîment

Je tiens tout d'abord à remercier DIEU le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

Je remercie mes parents pour leur contribution, leur soutins et leur patience.

Je tiens à remercier sincèrement Pr Boussalah, qui, en tant que l'encadreur de ce mémoire et le chef du service d'ophtalmologie au niveau du CHU Tlemcen, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de mon stage pratique au niveau de son service, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu me consacrer pour la réalisation de ce mémoire.

Mes remerciements s'adressent également aux médecins du service d'ophtalmologie : Dr ghomari ; Dr Zenaki, Dr Tahraoui ; Dr Benmensour, Dr Brahmi ; Dr Mahdad et à toute la famille de ce service à savoir : le surveillant médicale, les infirmières et les secrétaires.

Enfin j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et mes amis qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours études.

Dédicaces

A la mémoire de mes grands parents.

A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de laideur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A mon cher mari et ma chère petite fille.

A mon cher frère et mes chères sœurs.

A mes chers beaux frères et belles sœurs.

A mes oncles et mes tantes.

A mes cousins et mes cousines.

A mes meilleurs amis.

Je dédie ce mémoire.

SOMMAIRE

Chapitre I : La tomographie en cohérence optique

<i>I - Introduction</i>	5
<i>II - Œdème intracellulaire</i>	5
<i>III - Œdème extracellulaire</i>	6
<i>IV - Évaluation clinique de l'œdème maculaire</i>	7
<i>A - Ophtalmoscopie directe et indirecte</i>	7
<i>B - Angiographie à la fluorescéine</i>	8
<i>C - La tomographie en cohérence optique (OCT)</i>	11
<i>1 - L'OCT conventionnel</i>	11
<i>2 - L'OCT dit « Spectral Domain »</i>	11
<i>VI - References</i>	16
<i>VII - Résumé</i>	18

Chapitre II : L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

<i>I - Introduction</i>	20
<i>II - Définition</i>	20
<i>III - La pathogénie de l'OMD</i>	21
<i>A - Physiopathologie</i>	22
<i>B - Anatomie et physiologie normales de la rétine</i>	23
<i>1 - Définition de l'œdème maculaire</i>	23
<i>2 - Affections oculaires associées</i>	26
<i>3 - Altérations vasculaires</i>	27
<i>IV Classification</i>	30
<i>A - L'œdème diabétique essentiellement rétinovasculaire</i>	35
<i>B - Les œdèmes diabétiques non rétinovasculaires</i>	35
<i>V - Épidémiologie</i>	36
<i>VI - Prévalence</i>	36
<i>VII - Incidence</i>	37
<i>VIII - Diagnostic</i>	38
<i>IX - Tests d'examens complémentaires</i>	39
<i>A - Angiographie à la fluorescéine</i>	39
<i>B - Tomographie en cohérence optique</i>	39
<i>X - Traitements médicaux</i>	48
<i>A - Contrôle systémique du diabète</i>	48
<i>B - Pharmacothérapie oculaire</i>	49
<i>1. Corticostéroïdes</i>	50
<i>2. Implants corticostéroïdes</i>	53

3. Inhibiteurs du VEGF	56
C - Vitréolyse pharmacologique.....	57
D - Autres médicaments	60
XI - Traitements chirurgicaux	60
A - Photocoagulation.....	61
1 - Mécanisme d'action de la photocoagulation au laser.....	62
2 - Indications de la photocoagulation au laser.....	64
3 - Procédures thérapeutiques.....	67
B - Traitement laser focal.....	67
1 - Grid laser traitement	70
2 - Grid laser Photocoagulation : recommandations pratiques	71
3 - Photocoagulation dite « en grid modifiée »	72
4 - Complications de la photocoagulation.....	73
5 - Progrès dans la photocoagulation laser.....	77
C - Traitement rétinien sélectif.....	80
D - Traitement de régénérescence rétinienne.....	80
E - Photocoagulation semi-automatique avec le Pattern Scan Laser.....	81
F - Conclusion	82
G - Vitrectomie.....	83
XII - Surveillance et pronostic ultérieurs.....	84
XIII - Conclusion generale	86
XIV - Références	87

Chapitre I

*Œdèmes maculaires : définitions et concepts
de base*

III - Œdème extracellulaire

L'œdème extracellulaire est directement associé à une altération de la BHR (c'est-à-dire entraîne par une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne ou externe). L'augmentation de volume tissulaire est alors liée à l'augmentation des espaces rétiens extracellulaires.

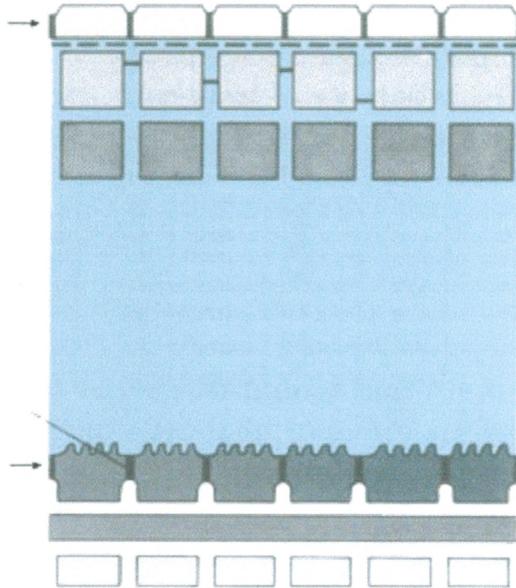


Fig. 1 – Représentation schématique de la barrière hémato-rétinienne interne et externe et de leurs localisations relatives.

La rupture de la barrière hémato-rétinienne peut être identifiée par les diffusions de fluorescéine qui peuvent elles-mêmes, être détectées en clinique par l'angiographie à la fluorescéine (AF) ou par des mesures de fluorophotométrie vitréenne. La loi de Starling qui gouverne les mouvements de fluides s'applique à ce type d'œdème (Cunha-Vaz *et al.*, 1984) (1).

À l'occasion d'une rupture de la BHR, la progression de l'œdème rétinien va dépendre directement des gradients de différence de pression hydrostatique (ΔP) et des gradients de différence de pression osmotique ($\Delta \pi$). Dans ces conditions, la compliance tissulaire devient plus importante et influence directement le degré de la progression de l'œdème. Ainsi, en présence d'œdème rétinien, il est essentiel de reconnaître si cet œdème est survenu en présence d'une barrière hémato-rétinienne encore intacte ou déjà altérée.

La rupture de la barrière hémato-rétinienne entraînant un œdème maculaire peut être liée à la libération locale de cytokines et peut induire une réaction inflammatoire secondaire créant les conditions pour une libération supplémentaire de cytokines et de facteurs de croissance.

La tomographie en cohérence optique

Les cellules de la barrière hémato-rétinienne (cellules endothéliales rétiniennes et cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien [EP]) sont à la fois la cible et le producteur d'eicosanoides, de facteurs de croissance et de cytokines.

L'œdème maculaire est une des conséquences les plus importantes de l'inflammation des tissus rétiniens.

Les cellules inflammatoires peuvent entraîner une altération de la perméabilité des jonctions étanches qui maintiennent les barrières hémato-rétiniennes internes et externes.

Les migrations cellulaires peuvent survenir initialement du fait de la séparation des complexes de jonction ou peuvent survenir du fait de la formation de canaux ou de pores à travers ces complexes fonctionnels.

IV - Évaluation clinique de l'œdème maculaire

L'évaluation clinique de l'œdème maculaire a longtemps été difficile mais cette évaluation est devenue plus précise grâce aux imageries modernes telles que l'angiographie a la fluorescéine (AF) et la tomographie en cohérence optique (OCT).

Les paramètres suivants sont importants pour l'évaluation clinique de l'œdème maculaire : étendue de l'œdème maculaire (zone d'augmentation de l'épaisseur rétinienne) ; distribution de l'œdème dans la région maculaire (œdème maculaire focal versus diffus) ; atteinte du centre de la fovéa (zone centrale de 500 micromètres) ; diffusions de fluorescéine (altération de la BHR) avec œdème cystoïde intrarétiniens ; signe d'ischémie (rupture de l'arcade capillaire perifoveolaire, associée ou non a des zones d'exclusion capillaire) ; présence ou absence de traction vitréenne ; augmentation de l'épaisseur rétinienne et présence d'un œdème cystoïde dans la rétine interne ou externe ; chronicité de l'œdème (temps écoulé depuis le diagnostic initial et réponse au traitement).

A - Ophtalmoscopie directe et indirecte

L'ophtalmoscopie directe et indirecte ne peut seulement mettre en évidence que l'altération des reflets fovéaux.

L'examen biomicroscopique et les retinophotographies en paires stereoscopiques ont joué un rôle important pour mettre en évidence les modifications du volume rétinien dans la région maculaire.

Cependant, ces examens restent dépendants de l'expérience de l'observateur et leurs résultats ne permettent pas des mesures reproductibles des variations de volumes (Gonzalez et al., 1995) (2).

La tomographie en cohérence optique

L'étude intitulée Early Treatment Diabetic Retinopathy Study a spécifié les caractéristiques suivantes qui indiquent un « œdème maculaire cliniquement significatif » :

- épaissement de la rétine (tel que l'on peut l'observer au biomicroscopie ou sur des photographies en paires stéréoscopiques) dans la région ou au voisinage des 500 micromètres du centre de la macula ;*
- présence d'exsudats lipidiques dans la région ou au voisinage des 500 micromètres du centre de la macula, associée à un épaissement de la rétine de voisinage ;*
- zone (unique ou multiple) d'épaississement rétinien de 1 disque papillaire de surface ou plus, dans toute zone située à un diamètre papillaire du centre de la macula.*

Cette définition de l'œdème maculaire prend spécifiquement en considération l'atteinte du centre de la macula et ses relations avec la baisse d'acuité visuelle.

B - Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine (AF) permet de mettre en évidence les diffusions de la fluorescéine.

Les diffusions de ce colorant sont le témoin de toute altération éventuelle de la barrière hémato-oculaire. L'utilisation clinique de l'angiographie à la fluorescéine a contribué d'une manière significative à la compréhension des affections rétinienne et doit être considérée comme le gold standard de leur évaluation.

Le colorant utilisé dans l'angiographie à la fluorescéine est le sodium de fluorescéine, une petite molécule qui diffuse librement à travers les parois de la choriocapillaire et à travers la membrane de Bruch mais ne diffusent pas à travers les jonctions étanches et serrées des cellules endothéliales rétinienne et des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EP) qui constituent les barrières hémato-rétiniennes (internet externe).

La compréhension de ces barrières reste la clé de l'interprétation de l'angiographie à la fluoresceine (Cunha-Vaz et al., 1984) (1).

L'angiographie à la fluorescéine contribue fondamentalement à notre compréhension des rétinoopathies vasculaires et à l'identification des zones d'exclusion capillaire (ou non perfusion capillaire) ainsi que des zones présentant des diffusions de fluorescéine.

Ces deux types d'altération, non-perfusion ou diffusion à partir du lit capillaire, sont actuellement connus comme étant les altérations essentielles qui surviennent dans la plupart des autres vasculopathies rétinienne et, en particulier, dans la rétinoopathie diabétique et dans les occlusions veineuses rétinienne et permettent d'identifier toute la progression de ces rétinoopathies (Kohner et al., 1970 ; Coscas et al., 1978) (3-4).

La tomographie en cohérence optique

L'injection intraveineuse de sodium de fluoresceine est facile à réaliser et sans danger. Elle est pratiquée en routine clinique ophtalmologique dans de très nombreux cas, depuis de longues années.

Des réactions anaphylactiques n'ont été observées que dans de très rares occasions (1/200 000) (Yannuzzi et al., 1986) (5).

L'angiographie à la fluoresceine est une méthode d'imagerie indispensable pour arriver au diagnostic précis d'œdème maculaire (Gass, 1997) (6).

La définition angiographique distingue deux formes d'œdème maculaire : cystoïde et non cystoïde (Richard et al., 1998) (7).

L'œdème maculaire non cystoïde est caractérisé par une perméabilité anormale de l'ensemble du lit capillaire rétinien avec des diffluions étendues et une accumulation intrarétiniennes de fluides, mais non pas dans des espaces cystoïdes.

L'œdème diffus se caractérise par la présence d'une zone d'hypofluorescence, diffuse et mal délimitée.

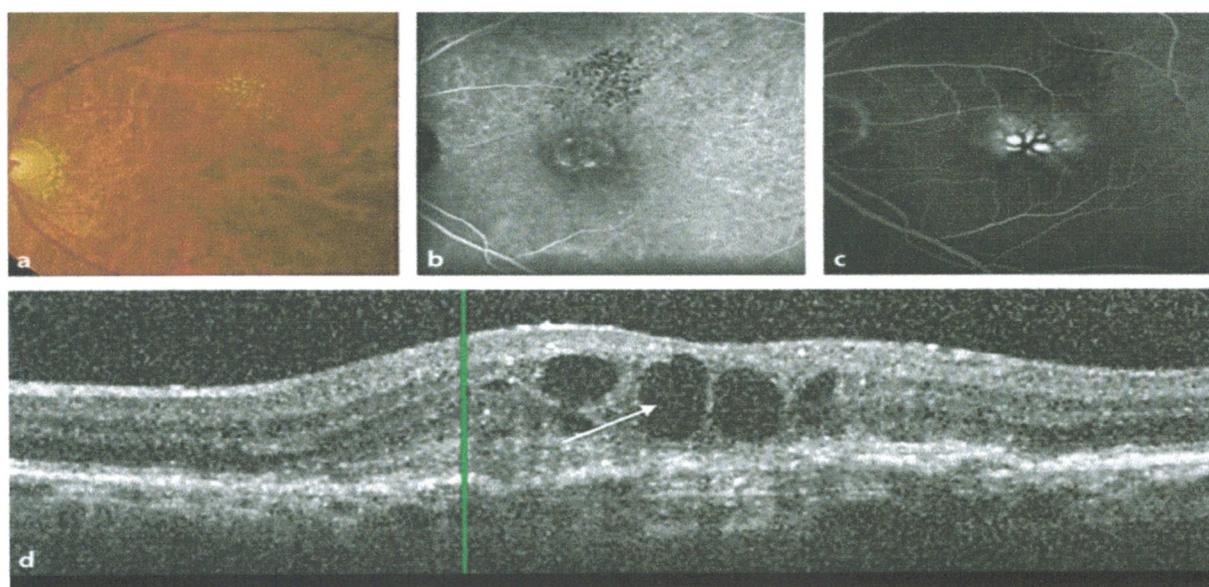


Fig. 2 – Œdème maculaire cystoïde (OMC).

a) Couleur. **b et c)** AF (phases précoce et tardive). Mise en évidence précise des dilatations capillaires et diffluions ; le colorant s'accumule dans les espaces cystoïdes, localisés dans la plexiforme externe (couche de Henle), disposés radialement à partir du centre de la fovéa.

d) SD-OCT (Spectralis*). Image typiques de logettes cystoïdes. L'imagerie en OCT permet une analyse précise de ces logettes (leur localisation, leur étendue dans la zone d'épaississement rétinien ainsi que le degré d'atteinte centrale).

La tomographie en cohérence optique

L'OCT est essentiel pour le suivi de l'évolution de l'OM. Plus encore, l'analyse des couches externes de la rétine (les photorécepteurs) pourra permettre d'utiles indications pronostiques.

Au cours de l'œdème maculaire cystoïde (OMC), une dilatation du lit capillaire s'observe dès la phase précoce, puis des diffusions peuvent être mises en évidence.

Au cours des phases tardives de la séquence angiographique, le colorant s'accumule dans des espaces cystoïdes, localisés essentiellement dans la couche plexiforme externe ou couche de Henle et qui présentent un aspect pétaloïde caractéristique (Guyer et al., 1999) (8).

Les espaces cystoïdes sont habituellement disposés de façon radiaire à partir du centre de la fovéa (fig. 2).

Dans l'OMC d'évolution prolongée, les espaces cystoïdes peuvent s'agrandir considérablement, fusionner et entraîner des lésions irréversibles de la rétine.

L'étendue de la zone de diffusion, considérée isolément, n'est pas complètement corrélée avec l'atteinte fonctionnelle et avec les variations d'acuité visuelle. La durée d'évolution de l'œdème et les altérations associées de l'EP ainsi que le degré d'ischémie doivent être aussi pris en compte pour évaluer les risques fonctionnels.

La présence (ou la prédominance) d'une ischémie peut être analysée grâce à l'angiographie à la fluorescéine et doit être évaluée si des signes d'exclusion capillaire prédominent dans la région maculaire centrale.

L'angiographie au vert d'indocyanine en lumière infrarouge, particulièrement en utilisant le scanning laser ophtalmoscope (SLO), permet aussi l'imagerie du fond d'œil.

Cette angiographie en SLO-ICG peut fournir des signes directs additionnels de l'œdème maculaire mais permet surtout l'analyse précise des altérations de l'EP ainsi que, sur les phases tardives de la séquence, la détection et la délimitation des espaces cystoïdes, progressivement remplis par le colorant.

De la même manière que dans l'interprétation de langages divers, grâce à la □ Pierre de Rosette □, la clé d'interprétation est la corrélation des différentes données acquises grâce à chacun des différents systèmes d'imagerie (Coscas, 2009) (14).

C - La tomographie en cohérence optique (OCT)

OCT va fournir des images des structures rétiniennes qui, jusqu'à présent, ne pouvaient être obtenues par aucune méthode de diagnostic transpillaire, sans contact et non invasive.

L'OCT permet l'analyse et la détection de fluides sous- et intrarétiniens, liés à des altérations de la barrière hémato-rétinienne, interne ou externe et à une exsudation anormale à partir du lit capillaire rétinien.

L'OCT va donner des images en section antéropostérieure, en mesurant l'écho et l'intensité de la lumière réfléchi ou renvoyée depuis les microstructures intrarétiniennes. Ces images en deux dimensions, antéropostérieures, ou B-scan images (analogues à celles des échographies en ultrason) ont été mises en évidence pour la première fois en 1991 par Huang (Huang et al, 1991) (9) et sur la rétine humaine en 1993 par Fercher (Fercher et al. 1993) (10) et Swanson (Swanson et al. 1993) (11). Ces scans optiques sont basés sur le principe de l'interférence de la lumière en basse cohérence (Puliafito et al, 1995 ; Schuman et al. 2004) (12-13).

1 – L'OCT conventionnel

Schématiquement, dans l'OCT conventionnel (Time Domain), le faisceau lumineux émis par une diode superluminescente est ensuite divisé en deux faisceaux distincts : un faisceau incident qui pénètre dans les milieux oculaires et qui sera réfléchi par les diverses couches du fond d'œil alors que l'autre faisceau est réfléchi sur un miroir de référence. Le déplacement du miroir sur le trajet du faisceau de référence permet l'analyse des structures situées à différentes profondeurs, à l'occasion de chaque acquisition d'un écho lumineux fournissant un A-scan. Le temps nécessaire pour ce balayage et pour l'acquisition de cette section est l'élément essentiel pour la qualité du signal d'où le nom donné de Time Domain OCT.

2 - L'OCT dit « Spectral Domain »

*L'OCT dit « Spectral Domain », est une méthode basée sur la fameuse équation mathématique de Fourier ou **Transformée de Fourier** (1807). Cette méthode permet d'éliminer la nécessité d'avoir un miroir mobile sur le trajet du faisceau de référence. Cela permet l'acquisition des images d'une manière beaucoup plus rapide et permet aussi une excellente résolution dont la résolution axiale est inférieure à 10 micromètres). Cette propriété permet au système OCT- Spectral Domain de recevoir un très grand nombre d'images à haute résolution et ceci, 50 fois plus rapidement que le Time Domain standard et 100 fois plus vite que les premiers OCT à ultrahaute résolution. Puisque l'examen peut être effectué simultanément dans les différents plans, il devient possible d'obtenir des reconstructions en trois dimensions, à grande vitesse, grâce à l'obtention de centaines d'images par seconde. Ce balayage rapide permet d'obtenir un nombre et une densité accrues*

La tomographie en cohérence optique

De scans de la rétine dans une très courte période de temps, avec une diminution considérable des artefacts qui pourraient être liés aux mouvements des patients (mouvements oculaires et mouvements respiratoires) pendant l'examen.

L'utilisation de systèmes d'imagerie basés sur les moyennes en temps réel (ART) va aussi permettre de réduire le ratio signal-to-noise et va augmenter la définition de l'image et sa qualité.

L'OCT est rapidement devenue une modalité d'imagerie dite, non invasive, pour le diagnostic médical en ophtalmologie. Elle permet la visualisation in vivo des microstructures de la rétine sur ses différentes coupes et l'évaluation de toutes les variations d'épaisseur rétinienne. Les images peuvent être obtenues en deux ou trois dimensions et représentent les variations des réflexions et des retours de la lumière, soit dans le plan de section, soit dans l'ensemble d'un volume tissulaire. Cette dimension antéro-postérieure de l'OCT constitue un complément spectaculaire aux données des angiographies.

Les sections en OCT permettent de visualiser les réactions exsudatives avec accumulation de fluides (intra- ou sous-rétinienne). L'évaluation quantitative de ces images durant le suivi des affections apparaît très utile. L'OCT peut permettre de découvrir dès le stade précoce, des variations minimales augmentant considérablement les possibilités de diagnostic et de surveillance de l'œdème maculaire.

La mise en évidence et éventuellement la cartographie des variations d'épaisseur rétinienne avec les appareils Time Domain OCT-3 de type Stratus ont été la méthode standard pendant de nombreuses années et ont été utilisées dans de nombreuses études cliniques.*

Depuis l'introduction de l'OCT-Spectral Domain, des études ont été publiées, comparant les mesures d'épaisseur rétinienne. Ces études ont montré que ces mesures sont dépendantes de la segmentation entre les limites, interne et externe, de la rétine.

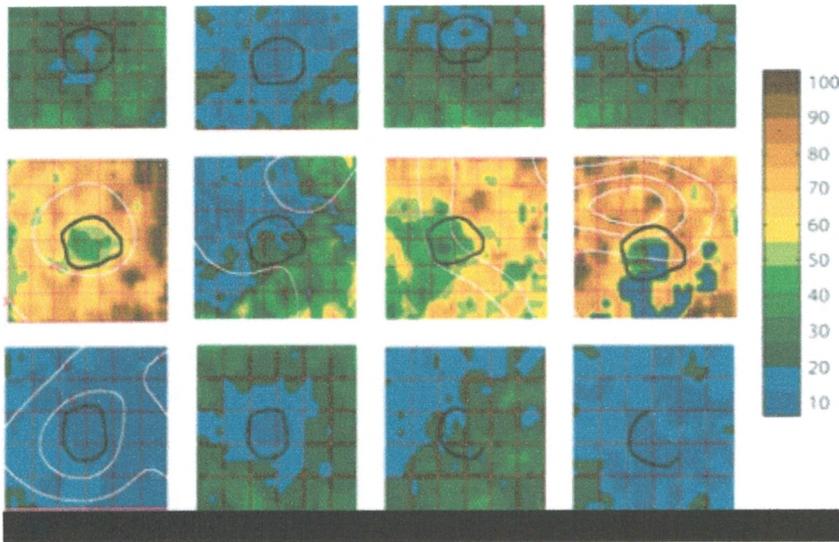


Fig. 3 – Images multimodales. Trois patients (rangées 1, 2 et 3) ; examens a 0, 12, 24, et 36 mois, montrant la zone vasculaire centrale (ZAC), les résultats du rétinale leakage analyzer et du rétinale thickness analyzer.

Les index couleurs montrent la perméabilité de la BHR. Les images de rétinale thickness analyzer montrent les cartes de densité (pointille blanc), d'augmentation d'épaisseur.

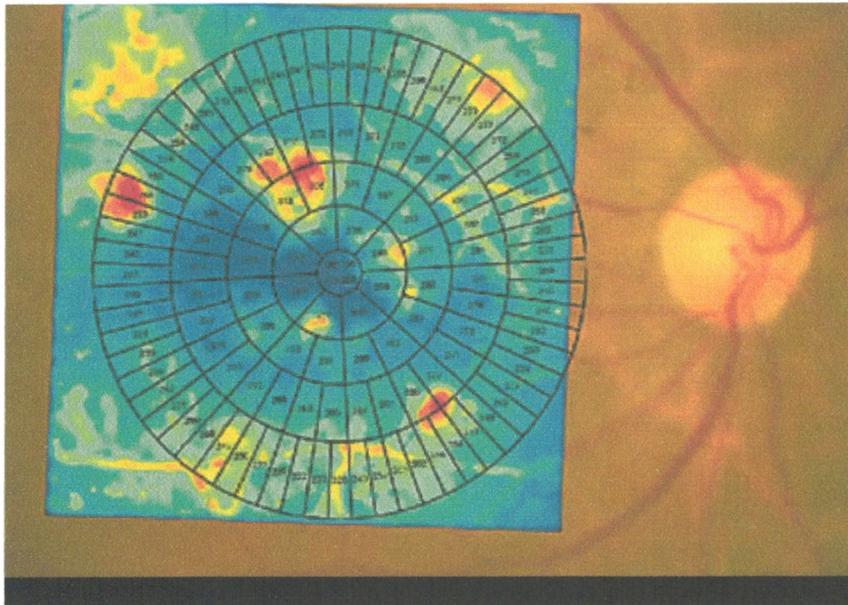


Fig. 4 – Images multimodales. Composée d'une photo couleur du FO (référence morphologique), d'une cartographie couleur des diffusions (information fonctionnelle sur la BHR) et d'une cartographie d'épaisseur rétinienne, avec des valeurs moyennes, cette image permet des corrélations simultanées des diffusions et des variations d'épaisseur.

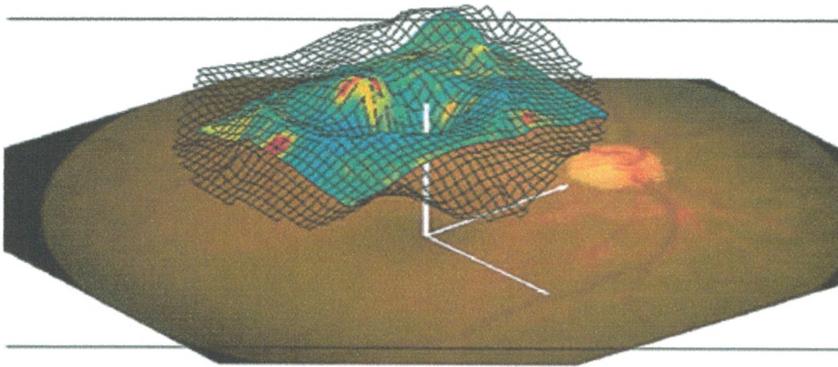


Fig. 5 – Images multimodales. Mêmes informations que dans la figure 4, en 3D. Les différences sont significatives. Bien que la forme et l'épaisseur soient ici mieux visibles, cela s'obtient aux dépens des détails sur les diffusions et sur la localisation elles-mêmes de l'épaisseur et des diffusions dans la zone maculaire.

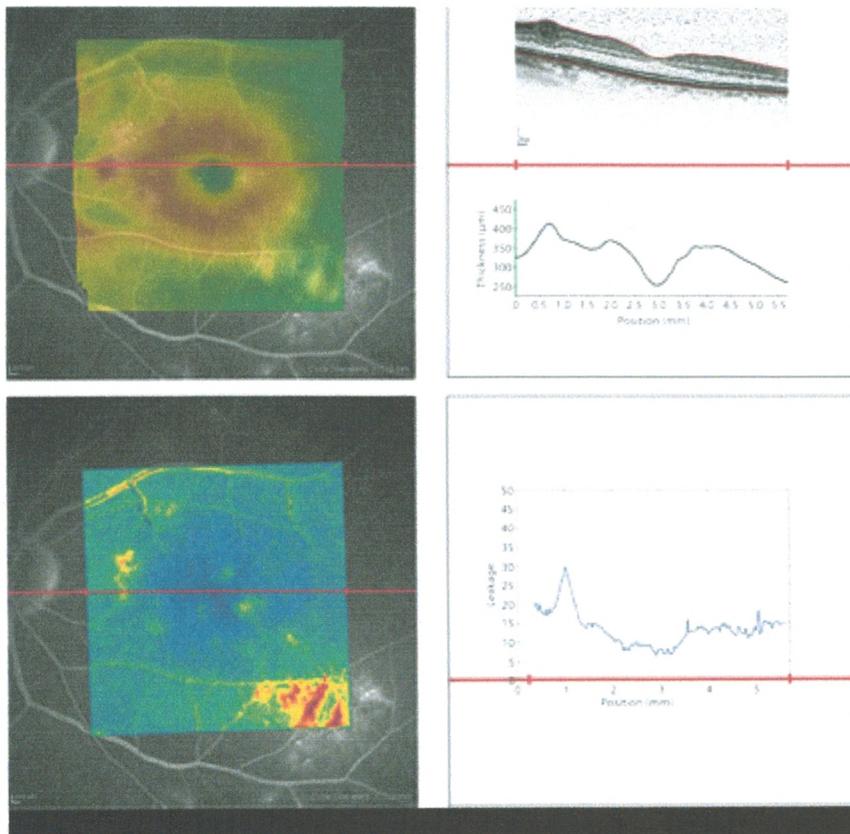


Fig. 6 – Images multimodales. Intégration des images de référence du FO (colonne de gauche), des cartographies couleur d'épaisseur et des diffusions (colonne de gauche, haut et bas respectivement). Au niveau de la ligne horizontale (en haut, à droite) la structure rétinienne et son profil. En bas, à droite, la ligne pointillée des diffusions permettant des corrélations entre structure, diffusions et épaisseur.

Les nouveaux systèmes d'imagerie en OCT Spectral Domain analysent dans les couches externes de la rétine, trois bandes hyper-réfléctives : la membrane limitante externe, l'interface (ou jonction) entre les segments internes et les segments externes des photorécepteurs et l'EP.

Les couches externes de la rétine peuvent être ainsi analysées grâce à ces progrès technologiques qui permettent d'obtenir des images haute définition et à grande vitesse. Cela permet l'analyse des changements de structure, en particulier ceux affectant les photorécepteurs et l'interface entre segments internes et segments externes, fournissant ainsi des informations de type fonctionnel.

La possibilité d'intégrer une imagerie de structures et une imagerie fonctionnelle va jouer un rôle de plus en plus important en clinique quotidienne (Coscas, 2009) (14).

Les images obtenues, en temps réel, des microstructures rétinienne tissulaires ont été même appelées des □ biopsies optiques □ et reflètent assez précisément les sections histologiques de la macula et de la fovéa. Mieux encore, elles évoquent une représentation anatomique assez précise, en particulier grâce au développement des techniques d'ultra-haute résolution et de leur prochaine combinaison avec l'optique adaptative (Soubrane, 2009) (15).

Dans les cas d'œdème maculaire, le processus commence par un gonflement diffus des couches externes, qui évolue ensuite vers l'image typique de l'œdème maculaire cystoïde. Plus tard, les logettes cystoïdes volumineuses peuvent confluer et s'étendre de l'EP jusqu'à la membrane limitante interne et même, dans quelques rares cas, se rompre, entraînant la formation de trous maculaires.

L'OCT est ainsi devenu un moyen très efficace pour suivre la distribution, l'évolution et la localisation d'un œdème maculaire. L'étendue de la zone d'augmentation d'épaisseur et l'atteinte de la région centrale de la macula sont des données indispensables pour compléter la description d'un cas clinique d'œdème maculaire et pour prédire éventuellement le degré d'atteinte visuelle.

La présence de logettes cystoïdes et de tractions vitre-rétiniennes seront particulièrement bien mises en évidence. L'analyse des couches rétinienne externes va, en outre, fournir des éléments de pronostic particulièrement intéressants et utiles (fig. 2).

Pour établir les corrélations nécessaires entre les différentes imageries, que ce soit à partir de l'une ou de l'autre des modalités, il est essentiel d'associer et de corrélérer l'ensemble.

Le mapping multimodal de la macula, par exemple, utilise de nombreux systèmes différents pour obtenir l'ensemble des informations (fig. 3-6) (Lobo et al, 2004 ; Bernardes et al. 2002 ; Cunha-Vaz, 2006) (16-18).

La tomographie en cohérence optique

Les nouveaux systèmes d'imagerie en OCT Spectral Domain analysent dans les couches externes de la rétine, trois bandes hyper-réfléctives : la membrane limitante externe, l'interface (ou jonction) entre les segments internes et les segments externes des photorécepteurs et l'EP.

Les couches externes de la rétine peuvent être ainsi analysées grâce à ces progrès technologiques qui permettent d'obtenir des images haute définition et à grande vitesse. Cela permet l'analyse des changements de structure, en particulier ceux affectant les photorécepteurs et l'interface entre segments internes et segments externes, fournissant ainsi des informations de type fonctionnel.

La possibilité d'intégrer une imagerie de structures et une imagerie fonctionnelle va jouer un rôle de plus en plus important en clinique quotidienne (Coscas, 2009) (14).

Les images obtenues, en temps réel, des microstructures rétinienne tissulaires ont été même appelées des □ biopsies optiques □ et reflètent assez précisément les sections histologiques de la macula et de la fovéa. Mieux encore, elles évoquent une représentation anatomique assez précise, en particulier grâce au développement des techniques d'ultra-haute résolution et de leur prochaine combinaison avec l'optique adaptative (Soubrane, 2009) (15).

Dans les cas d'œdème maculaire, le processus commence par un gonflement diffus des couches externes, qui évolue ensuite vers l'image typique de l'œdème maculaire cystoïde. Plus tard, les logettes cystoïdes volumineuses peuvent confluer et s'étendre de l'EP jusqu'à la membrane limitante interne et même, dans quelques rares cas, se rompre, entraînant la formation de trous maculaires.

L'OCT est ainsi devenu un moyen très efficace pour suivre la distribution, l'évolution et la localisation d'un œdème maculaire. L'étendue de la zone d'augmentation d'épaisseur et l'atteinte de la région centrale de la macula sont des données indispensables pour compléter la description d'un cas clinique d'œdème maculaire et pour prédire éventuellement le degré d'atteinte visuelle.

La présence de logettes cystoïdes et de tractions vitre-rétiniennes seront particulièrement bien mises en évidence. L'analyse des couches rétinienne externes va, en outre, fournir des éléments de pronostic particulièrement intéressants et utiles (fig. 2).

Pour établir les corrélations nécessaires entre les différentes imageries, que ce soit à partir de l'une ou de l'autre des modalités, il est essentiel d'associer et de corrélérer l'ensemble.

Le mapping multimodal de la macula, par exemple, utilise de nombreux systèmes différents pour obtenir l'ensemble des informations (fig. 3-6) (Lobo et al, 2004 ; Bernardes et al. 2002 ; Cunha-Vaz, 2006) (16-18).

Chapitre II

Œdème maculaire diabétique

I - Introduction

L'œdème maculaire diabétique (OMD), défini comme un épaissement rétinien atteignant ou s'approchant du centre de la macula, est la cause de baisse de vision la plus fréquente chez les patients atteints de diabète sucré.

Au cours des dernières années, de nombreux moyens de diagnostic se sont avérés utiles pour la détection de cet œdème et pour sa surveillance.

D'autre part, plusieurs approches thérapeutiques peuvent maintenant être offertes aux patients sur la base des caractéristiques spécifiques de l'OMD.

Le but de ce chapitre est de décrire avec précision les caractéristiques cliniques et morphologiques de l'OMD et ses perspectives thérapeutiques.

La pathogénie et l'évolution de l'OMD requièrent une approche complexe avec une intervention multidisciplinaire à la fois sur le plan local et sur le plan général.

II - Définition

En dépit de l'amélioration progressive des méthodes de diagnostic et de dépistage ainsi que de l'efficacité actuellement prouvée du traitement par photo coagulation laser pour la prévention d'une perte de vision, la rétinopathie diabétique (RD) demeure la cause principale de cécité légale dans la population adulte et dans les régions industrialisées.

Les perspectives d'avenir ne sont pas encourageantes : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS-WHO) estime que plus de 180 millions de personnes dans le monde ont une maladie diabétique. Ce nombre devrait augmenter dans des proportions épidémiques au cours des vingt prochaines années, accentué par l'augmentation de la durée de vie, le mode de vie sédentaire et l'obésité (King et al. 1998) (1).

Bien que nos connaissances sur les stimuli et médiateurs biochimiques et hémodynamiques responsables des altérations micro vasculaires chez les patients diabétiques, se soient progressivement améliorées et en dépit d'un nombre notable de preuves scientifiques qui justifient les recommandations actuelles de traitement pour la rétinopathie diabétique, cette affection demeure un problème majeur de santé publique avec des implications socio-économiques notables, affectant environ 50 % des patients diabétiques.

Les pertes de vision dues à la rétinopathie diabétique peuvent provenir de différents mécanismes.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

L'œdème maculaire et/ou la non-perfusion de capillaires rétiniens peuvent directement altérer l'acuité visuelle centrale. Les neovascularisations, rétinienne et/ou prépapillaire, au cours de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) peuvent entraîner une baisse de vision

Sévère et souvent irréversible liée à des hémorragies vitréennes et/ou prérétiniennes et à un décollement rétinien par traction.

La cause la plus fréquente d'atteinte visuelle parmi les patients diabétiques, reste cependant l'œdème maculaire diabétique (OMD) qui est responsable d'environ trois quarts des cas de perte de vision même si les complications des RDP sont responsables d'un grand nombre de baisse d'acuité visuelle sévère.

La survenue d'un œdème maculaire n'est pas limitée aux patients diabétiques mais constitue en fait une réponse commune à un large spectre d'atteintes potentielles au cours d'un grand nombre de maladies rétinienne.

La prédilection de l'œdème pour la région maculaire est probablement secondaire à une susceptibilité plus grande de la macula au stress, à la fois ischémique et oxydatif, ainsi qu'à sa disposition anatomique particulière, par exemple l'adhérence intercellulaire ou l'absence de cellules de Muller dans la fovéa.

III - La pathogénie de l'OMD est complexe et multifactorielle.

Elle résulte essentiellement des altérations de la barrière hémato-rétinienne (BHR), entraînant l'accumulation de fluides et de macromolécules du sérum dans les espaces intercellulaires (Antonetti et al. 1999) (2).

Une apoptose accélérée des pericytes et des cellules endothéliales, l'existence de capillaires acellulaires, l'épaississement de la membrane basale et l'occlusion des capillaires rétiniens maculaires sont des mécanismes qui viennent tous contribuer aux altérations endothéliales et à l'altération de la barrière hémato-rétinienne interne.

*Des variations significatives de l'incidence et de la prévalence de l'œdème maculaire diabétique ont été publiées dans différentes **études épidémiologiques**, dépendant du type de diabète (type I ou II), des modalités de traitement (insuline, agents hypoglycémisants par voie orale ou régime seulement), ainsi que de la durée moyenne de l'évolution de la maladie diabétique.*

L'œdème maculaire diabétique peut se développer à tout stade de la rétinopathie diabétique mais il s'observe plus fréquemment lorsque la durée d'évolution du diabète et sa sévérité ont augmenté. Dans une étude épidémiologique (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy, WESDR), le taux d'apparition de l'œdème maculaire diabétique, au bout de dix

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique années, était de 20,1 % chez les patients porteurs d'un diabète de type I, 13,9 % et 25,4 % pour les patients porteurs d'un diabète de type II selon qu'ils étaient respectivement traités ou non par l'insuline.

La prévalence de l'œdème maculaire diabétique augmente avec la sévérité de la rétinopathie diabétique : cette prévalence est environ de 3 % pour les yeux porteurs d'une rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) de gravité moyenne mais elle s'élève à 38 % dans les yeux présentant une rétinopathie diabétique non proliférante modérée ou sévère et atteint même 71 % pour les yeux porteurs d'une rétinopathie diabétique proliférante (RDP).

L'évolution spontanée de l'œdème maculaire diabétique est caractérisée par une augmentation lente de l'épaisseur rétinienne jusqu'à ce que le centre de la macula soit atteint, entraînant une baisse d'acuité visuelle centrale. Une amélioration spontanée de l'œdème maculaire diabétique est rare et s'observe en général dans les cas d'amélioration des facteurs de risques systémiques tels qu'un bon contrôle de la glycémie, de l'hypertension artérielle ou de l'hypercholestérolémie.

Chez les patients non traités, 29 % des yeux porteurs d'un OMD et d'une atteinte fovéale vont avoir une baisse d'acuité visuelle modérée (doublement de l'angle visuel) au bout de trois années. Une amélioration de l'acuité visuelle spontanée est inhabituelle avec une amélioration d'environ 3 lignes (ETDRS) survenant seulement dans 5 % des cas.

A - Physiopathologie

L'œdème maculaire constitue une modalité évolutive commune de nombreuses affections intra-oculaires et systémiques et comporte en général une atteinte des vaisseaux rétinien.

L'œdème maculaire est un signe non spécifique de nombreuses affections oculaires telles que rétinopathie diabétique, occlusions vasculaires, complications postopératoires et affections héréditaires.

Cet œdème maculaire entraîne une baisse d'acuité visuelle, sans douleur. Cet œdème peut être uni- ou bilatéral, selon l'étiologie. Les symptômes de l'œdème maculaire progressent habituellement relativement lentement. En fonction de diverses étiologies, le début peut cependant apparaître très brutalement.

Les différents mécanismes étiopathogéniques comportent une altération de la barrière hémato-oculaire, la libération de diverses cytokines et une inflammation notable.

L'œdème maculaire constitue une modalité évolutive commune de nombreuses affections intra-oculaires et systémiques et comporte en général une atteinte des vaisseaux rétinien.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Cet œdème maculaire entraîne une baisse d'acuité visuelle, sans douleur. Il peut être uni ou bilatéral, selon l'étiologie.

L'œdème maculaire est un signe non spécifique de nombreuses affections oculaires (Marmor, 1999 ; Tranos et al., 2004) (1, 2).

Les symptômes de l'œdème maculaire progressent habituellement relativement lentement. En fonction de diverses étiologies, le début peut cependant apparaître très brutalement.

B - Anatomie et physiologie normales de la rétine

1 - Définition de l'œdème maculaire

L'œdème maculaire est défini comme l'accumulation de fluides dans la couche plexiforme interne et dans la couche nucléaire interne ainsi que comme un gonflement des cellules de Muller de la rétine. L'œdème maculaire consiste en une expansion localisée des espaces extracellulaires rétinien (parfois associée à celle des espaces intracellulaires) dans la région maculaire.

L'œdème maculaire est lié à une perméabilité anormale des capillaires rétinien périphériques, entraînant un gonflement et un épaississement du tissu rétinien. L'œdème maculaire est considéré comme chronique lorsqu'il persiste depuis plus de six mois.

Différentes formes cliniques peuvent être observées (fig. 1-3) :

– forme perfusée (ou non ischémique) ou au contraire, forme associée avec une maculopathie ischémique ;

– forme focale (ou localisée) ou au contraire, forme diffuse et étendue.

L'œdème maculaire cystoïde (OMC) est un tableau clinique dans lequel la macula présente des espaces périphériques pseudo-cystiques ou cystoïdes, orientés radialement (Rotsos et Moschos 2008) (3). L'accumulation de fluides dans la région centrale est plus accentuée dans la couche plexiforme externe (couche de Henle)

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

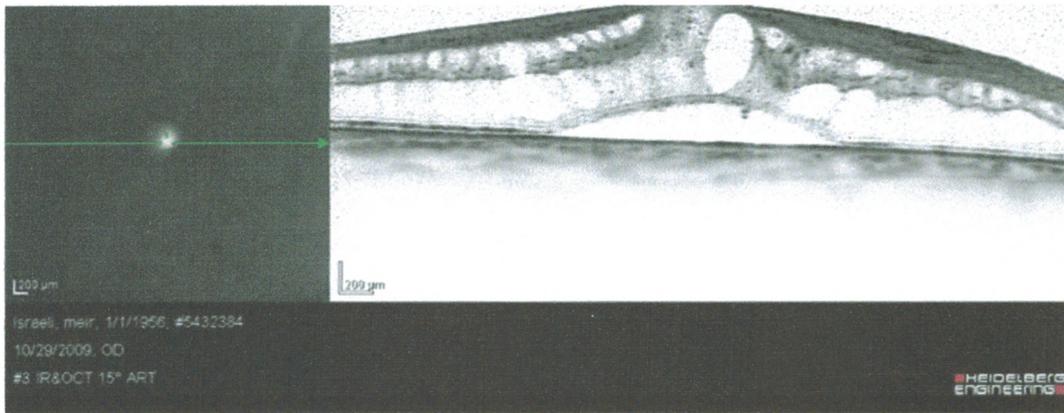


Fig. 1 – Tomographie en cohérence optique (OCT). Œdème maculaire cystoïde.

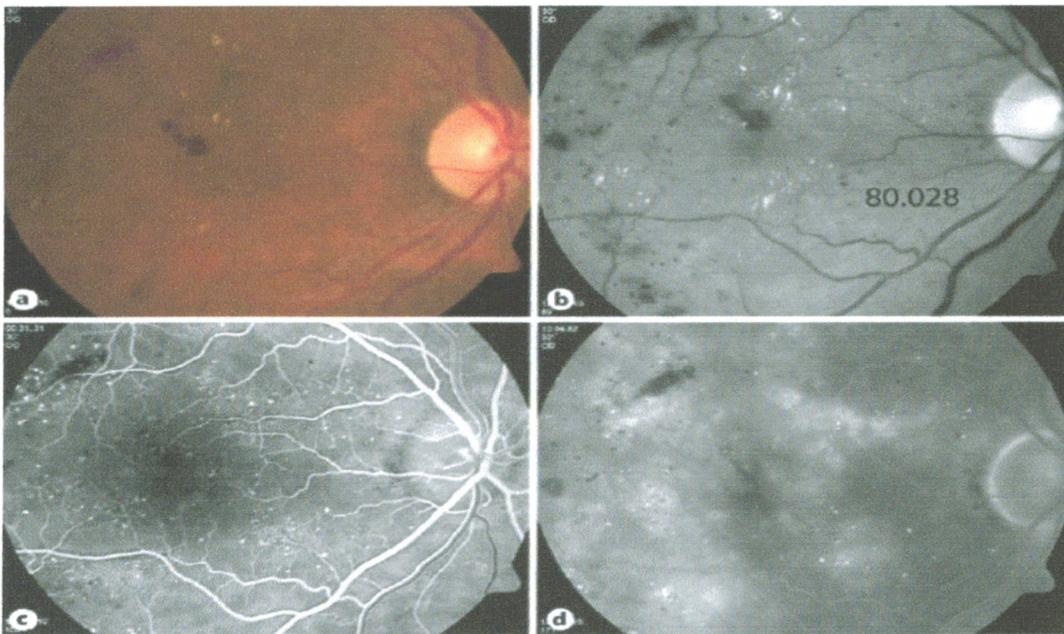


Fig. 2 – Angiographie a la fluorescéine.

a. Photo couleur. Œil droit. Rétinopathie diabétique non proliférante modérée avec OMC diffus.

b. Anarthrie. Hémorragies ponctuées et exsudats lipidiques.

c. AF, stade précoce. Micro anévrysmes perifoveaux. Quelques zones hypofluorescentes liées au masquage par des hémorragies intra-rétiniennes.

d. AF, phase tardive. Diffusions à partir des micronevrysmes s'accumulant en œdème cystoïde.

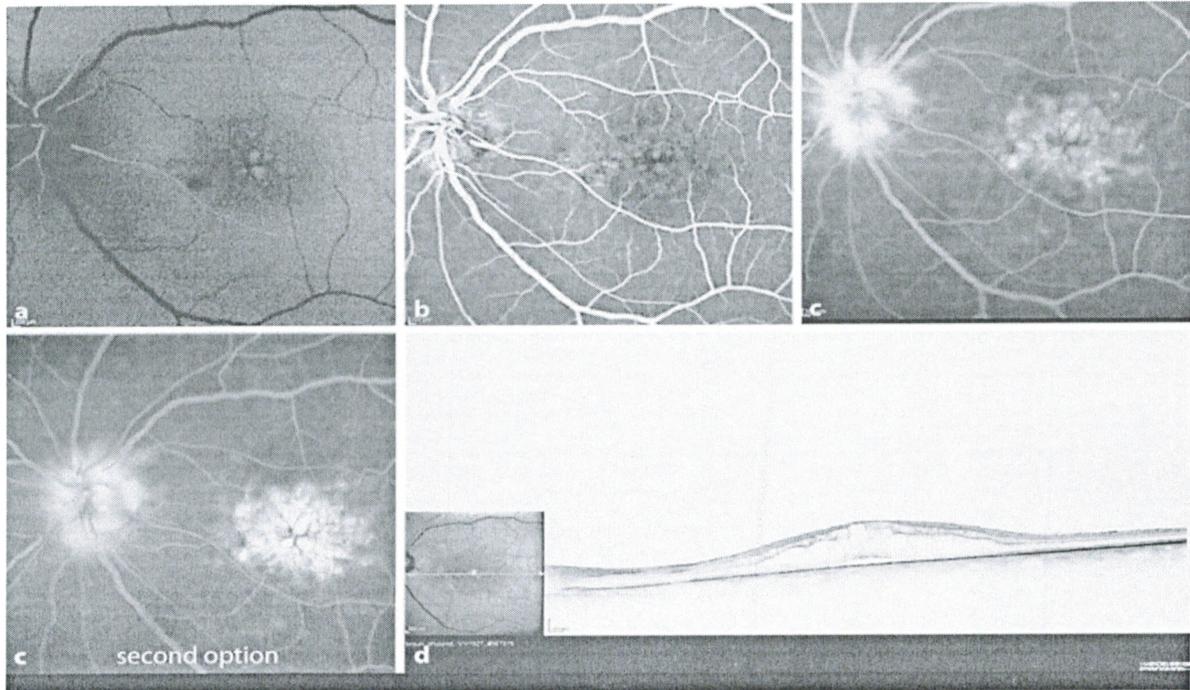


Fig. 3 – Œdème maculaire cystoïdes.

a. Anerythre.

b. AF, phase précoce.

c. AF, phase tardive.

d. OCT. [tire de Augustin et al. (4)]

Les logettes cystoïdes sont caractérisées par une altération et une diminution du reflet central et un rebord plus brillant.

Les logettes cystoïdes sont des zones de la rétine dans lesquelles les cellules ont été déplacées. Les logettes sont plus volumineuses et largement disséminées dans la couche nucléaire interne.

Les plus grosses sont fréquemment entourées par des cavités plus petites et plus périphériques. Occasionnellement, un trou maculaire peut survenir lorsque la surface de la logette cystoïde est distendue et se rompt.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

L'œdème maculaire est souvent associé à une ischémie relative et à une rupture plus ou moins étendue de l'arcade capillaire per fovéale, ce qui peut être bien visible sur l'angiographie à la fluorescéine.

La zone vasculaire centrale peut ainsi devenir irrégulière et élargie du fait de la non-perfusion des capillaires de cette arcade.

L'occlusion d'artérioles rétiniennes peut en outre entraîner des zones de non-perfusion relativement vastes et une ischémie rétinienne progressive. La mise en évidence d'un agrandissement de la zone vasculaire centrale dépassant 1 000 micromètres s'accompagne habituellement d'une baisse d'acuité visuelle notable.

Dans certains cas et, en particulier, au décours d'occlusions vasculaires, l'œdème maculaire peut être dû à la diffusion de protéines à travers les parois vasculaires, entraînant un environnement hypertonique intracellulaire aussi bien qu'extracellulaire (d'une manière assez similaire au développement de l'ischémie cérébrale (Finkelstein, 1992) (5).

La zone maculaire de la rétine est prédisposée pour le développement de cet œdème du fait de son anatomie particulière qui est caractérisée par les données suivantes :

- forte concentration cellulaire ;*
- forte activité métabolique ;*
- trajet latéral des fibres de Henle ;*
- réservoir potentiel pour l'accumulation de fluides extravasculaires, due à l'épaisseur des fibres de la plexiforme externe, faiblement liées entre elles ;*
- zone vasculaire centrale qui constitue une zone de partage entre les circulations rétinienne et choroïdienne, diminuant ainsi la résorption des fluides intracellulaires.*

2 - Affections oculaires associées

L'œdème maculaire est une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle, brutale ou chronique, survenant au cours de nombreuses affections oculaires.

L'œdème maculaire est la complication la plus importante du diabète sucré entraînant une baisse d'acuité visuelle (Joussen et al., 2007) (6).

L'œdème maculaire diabétique est défini comme un épaissement rétinien cause par l'accumulation de fluide intra rétinien et/ou la présence d'exsudats lipidiques dans une zone de deux DP, à partir du centre de la macula, la fovéa (fig. 4).

• L'OCT de l'œdème maculaire diabétique
L'incidence de l'œdème maculaire diabétique est directement liée au degré de retinopathie diabétique ainsi qu'à la durée et au type de diabète.

L'incidence cumulée sur 25 ans, chez des patients porteurs d'un diabète de type 1, est de 29 % pour l'œdème maculaire et de 17 % pour l'œdème maculaire cliniquement significatif.

Les données ultérieures ont montré que l'incidence de l'œdème maculaire diabétique chez les patients dont l'âge au diagnostic était inférieur à 30 ans et traités par insuline variait de 0 % pour ceux qui avaient un diabète de moins de 5 ans jusqu'à 29 % chez les patients dont la durée de diabète était de 20 ans ou plus. Pour les patients dont l'âge au moment du diagnostic était supérieur à 30 ans, ces taux variaient de 3 % pour ceux qui avaient un diabète de moins de 5 ans jusqu'à 28 % pour ceux dont la durée de diabète était de 20 ans ou plus.

Il existe deux types d'œdème maculaire diabétique :

Focal ou diffus (Girach et Lund-Andersen, 2007 ; Klein et al., 2009) (7-8).

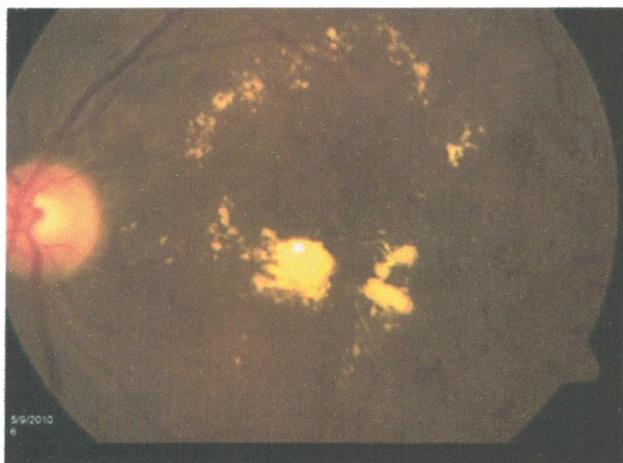


Fig. 4 – Photo du FO. Rétinopathie diabétique et œdème maculaire diabétique avec exsudats lipidiques.

Cependant, il est nécessaire de souligner qu'il existe de multiples définitions, légèrement différentes, à propos de ces deux catégories dans la littérature internationale, qui utilisent des critères un peu différents. Une classification précise reste néanmoins importante car les deux formes cliniques doivent être traitées différemment.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

L'œdème maculaire focal concerne des zones localisées d'épaississement rétinien, liées à la présence de foyers d'anomalies vasculaires, essentiellement des micro anévrysmes et, moins fréquemment, des anomalies micro vasculaires intra rétiniennes. Ces anomalies ont une tendance à entraîner des diffusions liquidienne, accentuées et habituellement accompagnées d'exsudats lipidiques. La localisation de ces exsudats peut être soit focale, soit plus souvent en forme d'anneau ou de couronne autour des anomalies vasculaires.

L'œdème maculaire diffus est cause par des diffusions provenant de l'ensemble du lit capillaire rétinien (et aussi à partir des micro-anévrysmes et des artérioles), dans l'ensemble du pôle postérieur de la rétine. Cet œdème diffus peut être observé aux deux yeux, avec des degrés de diffusion qui peuvent être analogues ou au contraire complètement différents. Il existe aussi des classifications séparant l'œdème maculaire ischémique et l'œdème maculaire exsudatif ou non ischémique. Dans la plupart des cas, des tableaux mixtes de chacun de ces deux types peuvent être observés en clinique.

Un œdème maculaire cliniquement significatif a été défini par l'étude intitulée Early treatment diabetic retinopathy Study comme comportant au moins une des caractéristiques suivantes :

- épaississement de la rétine au niveau ou à l'intérieur des 500 micromètres du centre de la macula ;*
- exsudats lipidiques au niveau ou à l'intérieur des 500 micromètres du centre de la macula, s'ils sont associés à un épaississement de la rétine ;*
- une (ou plusieurs) zones d'épaississement rétinien de 1 DP de surface ou plus, dans toute zone à l'intérieur d'une surface de 1 DP du centre de la macula.*

3 - Altérations vasculaires

L'hyperglycémie est l'élément essentiel et caractéristique du diabète sucré. Elle entraîne des altérations cellulaires importantes. Les cellules endothéliales sont très vulnérables à l'hyperglycémie du fait de la régulation intracellulaire des niveaux de glucose, extrêmement difficile dans ces types cellulaires. Un taux élevé de glucose peut altérer de nombreuses fonctions cellulaires et entraîner une chaîne de réactions métaboliques et des altérations cellulaires sévères.

Des facteurs de risque supplémentaires contribuant à la pathogénie de la rétinopathie diabétique et de la maculopathie avec atteinte vasculaire sont constitués par la présence d'hypertension artérielle systémique et par l'hyperlipidémie. La rétinopathie diabétique est caractérisée par un flux sanguin anormal, une hyperperméabilité (entraînant les diffusions) et/ou une occlusion localisée ou une non-perfusion du lit capillaire rétinien.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

L'aspect caractéristique de la rétinopathie diabétique, au stade précoce, est une modification de la structure anatomique et de la composition cellulaire de la micro-vascularisation rétinienne (artérioles, capillaires et veinules)

Les mécanismes suivants peuvent entraîner ces altérations :

- perte de pericytes (la plus précoce des altérations histologiquement détectables) ;*
- interaction entre les pericytes et les cellules endothéliales (joue un rôle important dans la maturation et la maintenance des vaisseaux rétiniens par la sécrétion de facteurs de croissance et par les modifications de la matrice extracellulaire) ;*
- altération des cellules vasculaires endothéliales*
- épaissement de la membrane basale capillaire, entraînant une autorégulation anormale*
- déformation des érythrocytes ;*
- augmentation de l'agrégation plaquettaire.*

De multiples facteurs sont connus pour causer et influencer le développement de l'œdème maculaire diabétique lie a l'altération des vaisseaux rétiniens.

- Altérations, transmises par les leucocytes, des cellules endothéliales par la liaison des plaquettes à ces cellules et par l'expression de molécules d'adhésion (P-selectin, E-selectin, adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1) et (ICAM-1).*
- Augmentation de la leuco stase (une des premières altérations histologiques dans la rétinopathie diabétique, avant anomalies cliniques). L'adhérence des leucocytes induit directement la mort de cellules endothéliales capillaires, causant ainsi une obstruction vasculaire et des diffusions.*
- Les facteurs antigéniques et essentiellement le facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF) causent une hyperperméabilité vasculaire par atteinte des cellules endothéliales. Cela entraîne l'ouverture des jonctions endothéliales et l'induction de fenestrations ainsi que la formation d'organelles vesiculo-vasculaires.*
- L'angiotensine II induit une inflammation des parois vasculaires, essentiellement par le recrutement de leucocytes et le début de leur adhésion aux tissus cibles. Ultérieurement, cette molécule va entraîner une augmentation de perméabilité vasculaire.*

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

– Les produits de glycation avancée (AGE) sont connus pour entraîner un stress oxydatif et une réponse inflammatoire par hyperexpression de cytokines et de molécules d'adhésion de lymphocytes (vascular cell adhesion molecule 1-VCAM-1) ainsi que des médiateurs vasoactifs.

– Le sorbitol : l'hyperglycémie entraîne une élévation du niveau de sorbitol à travers la voie des polyols entraînant ainsi la production de sorbitol et de fructose intracellulaire, la destruction de la balance osmotique cellulaire, la perte de l'intégrité de la barrière hémato-rétinienne, la perte de péricytes du fait de leur sensibilité aux polyols et enfin l'activation de la protéine kinase C.

– Une production accrue de produits intermédiaires réactifs oxygènes (stress oxydatif) survient du fait d'une élévation du niveau de stress oxydatif, induit par l'hyperglycémie entraînant une réaction inflammatoire secondaire dans les tissus vasculaires.

– Les modifications de la matrice interviennent sur l'œdème maculaire diabétique. Les métallo-protéinases de la matrice entraînent une dégradation et une modulation de cette matrice extracellulaire. Elles appartiennent à une famille d'enzymes calcium-dépendants et liées au zinc. Les métallo-protéinases jouent probablement un rôle important dans divers stades de l'affection et au cours de l'atteinte de la barrière hémato-rétinienne. Ces enzymes entraînent des modifications dans la résistance des cellules endothéliales et ont une influence sur la formation et la fonction des jonctions intercellulaires au stade précoce de la rétinopathie diabétique ou de la maculopathie diabétique. De plus, elles sont hautement impliquées dans les processus entraînant la mort cellulaire des péricytes et des cellules endothéliales.

Les stades précoces d'altération vasculaire au cours du diabète sont caractérisés par la rupture de la barrière hémato-rétinienne. La perte de certaines cellules endothéliales dans les parois vasculaires rétiniennes (à l'arrière interne) est en fait responsable, dans la majorité des cas, de la rupture précoce de la barrière hémato-rétinienne. Le développement de l'œdème maculaire est aussi corrélé à la présence d'une hyaloïde postérieure adhérente. Les patients présentant un décollement postérieur du vitre ont beaucoup moins de risques de développer un œdème maculaire.

IV- Classification

Le diagnostic de l'œdème maculaire se fait cliniquement. Traditionnellement, le gold standard pour le diagnostic de l'OMD est la radiophotographie du fond d'œil, en paires stéréoscopiques. Cette technique bien que sensible et reproductible, reste compliquée et difficile à utiliser en routine clinique.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

L'examen bio microscopique du fond d'œil avec lentilles de contact a progressivement remplacé les stéréophotographies. La biomicroscopie présente une bonne corrélation avec les stéréophotographies, en particulier lorsque l'œdème maculaire atteint le centre de la macula (Kinyoun et al., 1989 ; ETDRS, 1985,1995).

En routine clinique, la biomicroscopie du fond d'œil sans contact est souvent utilisée et peut être utile, particulièrement s'il existe un épaississement important. Cependant, dans les cas débutants ou limite, l'examen avec lentilles de contact reste plus sensible.

L'angiographie à la fluorescéine n'est pas absolument indispensable pour le diagnostic de l'OMD mais permet une évaluation qualitative des diffusions vasculaires. Elle permet d'identifier les lésions accessibles au traitement et reste essentielle pour mettre en évidence la présence d'un agrandissement de la zone vasculaire centrale (ZAC) qui peut être associée avec un pronostic visuel sévère (Antonetti et al., 1999) (2). Conventionnellement, l'œdème maculaire diabétique est défini comme un épaississement rétinien ou la présence d'exsudats lipidiques dans une surface de un disque papillaire, au centre de la macula.

Le terme d'« œdème maculaire cliniquement significatif » (clinically significant macular edema, CSME) a été proposé pour caractériser la sévérité de l'affection et pour fournir un niveau de seuil en vue de décider de l'utilisation de la photo coagulation au laser (tableau I) (ETDRS, 1985) (3).

En plus de cette classification ophtalmoscopique, l'œdème maculaire diabétique peut être classé selon que la lésion est focale ou diffuse.

Tableau I – Définition de l'OMD « cliniquement significatif », selon ETDRS.

– Épaississement de la rétine, au sein ou au voisinage, des 500 µm du centre de la macula, c'est-à-dire environ diamètre papillaire.

– Et/ou des exsudats lipidiques, au sein ou au voisinage, des 500 µm du centre de la macula s'il existe en outre un épaississement de la rétine de voisinage. Les exsudats lipidiques résiduels après disparition de l'épaississement rétinien sont exclus de cette définition.

– Et/ou une zone ou des zones d'épaississement rétinien de 1 disque papillaire de surface ou plus, dans toute zone qui serait à moins de 1 diamètre papillaire du centre de la macula.

L'œdème maculaire focal est caractérisé par la présence de zones localisées d'épaississement rétinien lié à des diffusions localisées, provenant de micro-anévrismes isolés ou de groupes de micro anévrismes.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

L'angiographie à la fluorescéine démontre aisément que ces micro-anévrysmes sont la source essentielle de diffusions de colorant (fig. 1). Les zones de diffusions localisées sont souvent soulignées par un anneau, partiel ou complet, d'exsudats lipidiques avec un aspect circine.

L'œdème maculaire diffus provient de lésions capillaires étendues et accentuées, des micro anévrysmes et d'artéioles. Il est caractérisé par un épaississement plus étendu de la région maculaire, secondaire ou lié à une perméabilité anormale et étendue du lit capillaire rétinien qui semble être dilaté dans son ensemble (fig. 2).

Ces diffusions généralisées dans la région maculaire sont le résultat d'une réponse compensatoire, par autorégulation, du lit capillaire bien perfusé par rapport aux vaisseaux de voisinage oblitérés ou perfusés seulement partiellement.

L'œdème maculaire diffus tend à être symétrique et entraîne peu d'exsudation. Les facteurs de risques oculaires et systémiques (entraînant le développement et la progression de l'œdème maculaire diffus) sont l'augmentation du nombre de micro-anévrysmes, l'évolution de la rétinopathie vers des stades plus accentués, des tractions vitré-rétiniennes, le diabète ayant débuté à l'âge adulte, l'atteinte rénale et l'hypertension artérielle sévère.

L'œdème maculaire cystoïde (OMC) est souvent associé à l'œdème maculaire diffus. Il est lié à une altération étendue de la barrière hémato-rétinienne (BHR) avec accumulation de fluide, prenant un tableau dit « pétaoloïde ». Il est primitivement localisé dans la couche plexiforme externe et la couche nucléaire interne. La présence ou l'absence de cet aspect cystoïde n'influence cependant pas directement le pronostic et le traitement de l'œdème maculaire diabétique.

En pratique clinique, la distinction entre l'œdème maculaire focal et diffus n'est pas toujours aussi tranchée et un grand nombre de formes mixtes peuvent être observées. Ces deux types de diffusion de la fluorescéine peuvent être bien clairement analysés par l'angiographie à la fluorescéine. Il est important de noter que les diffusions de fluorescéine ne sont pas toujours synonymes d'œdème rétinien puisqu'elles n'entraînent pas toujours un épaississement rétinien.

L'altération de la barrière hémato-rétinienne (BHR) chez les patients diabétiques peut survenir au cours de l'évolution et peut même être présente avant qu'une rétinopathie visible au fond d'œil ne se développe. La preuve angiographique des diffusions de fluorescéine, sans évidence clinique d'épaississement rétinien, ne suffit pas à constituer un critère clinique complet.

Bien que l'augmentation des diffusions de fluorescéine et d'épaisseur rétinienne soient certainement corrélées et liées, ces relations ne sont pas absolues puisqu'il existe parfois un délai irrégulier de la ZAC.

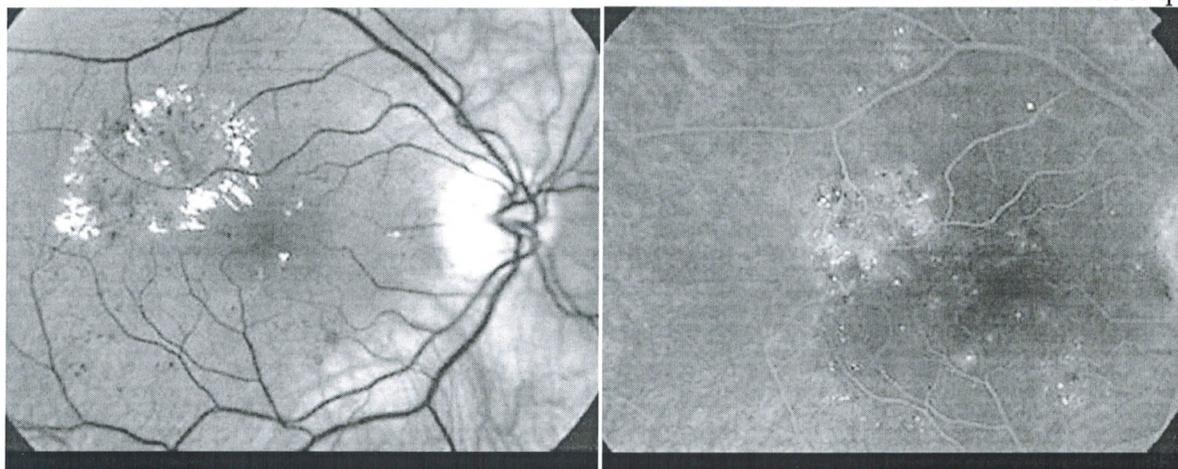


Fig. 1 – OMD Focal. A gauche, photo en anerythre. Anneau circine d'exsudats lipidiques entourant des micro-anévrismes. A droite, l'angiographie à la fluorescéine révèle les diffusions a partir de lésions ponctuées qui correspondent aux micro-anévrismes.

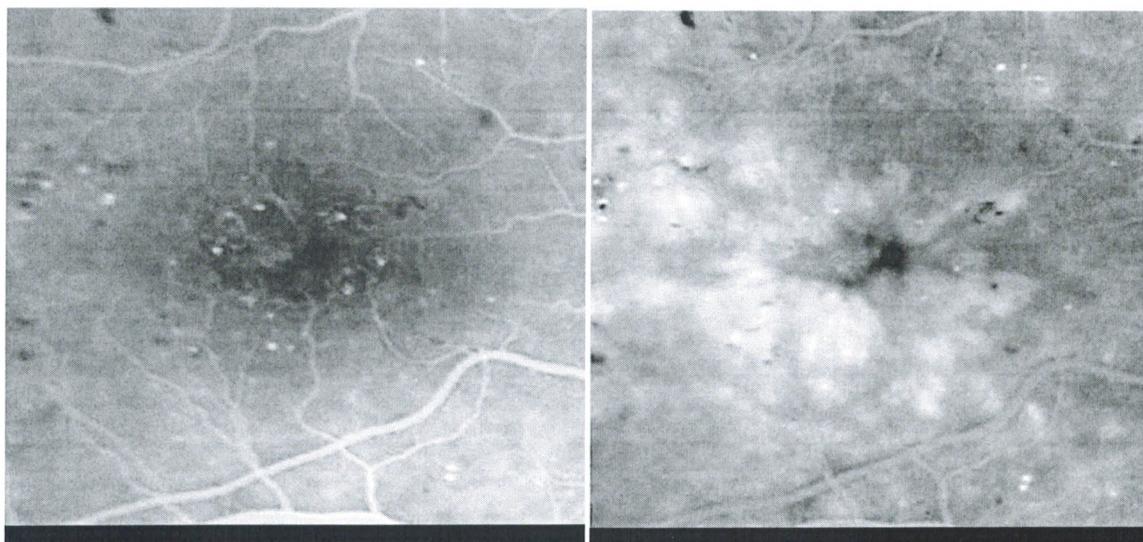


Fig. 2 – OMD Diffus. Angiographie a la fluorescéine. A gauche, stade précoce. A droite, stade tardif.

Diffusions du colorant dans l'ensemble du pole postérieure, avec accumulation dans la macula et aspect pétaloïde.

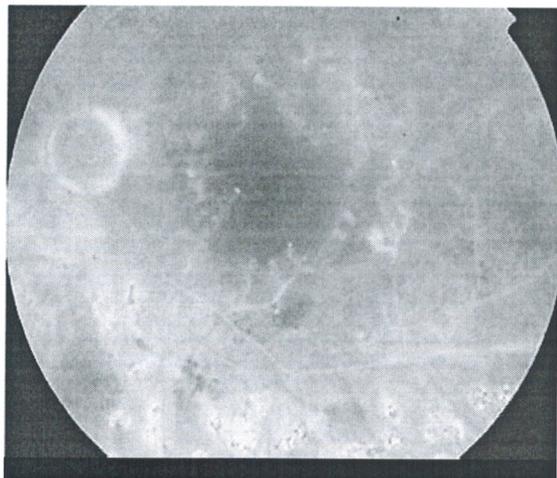


Fig. 3 – Maculopathie ischémique : angiographie a la fluorescéine. Vaste territoire maculaire de non-perfusion capillaire ; élargissement et entre l'apparition des diffusions et le développement de l'épaississement rétinien.

Cependant, une fois que le diagnostic d'œdème maculaire cliniquement significatif est donné et que la décision de traitement a été prise, l'angiographie a la fluorescéine sera extrêmement utile pour aider à décider la stratégie thérapeutique et pour analyser la qualité de la perfusion du lit vasculaire rétinien.

L'œdème maculaire ischémique (ou mal perfusé) est une forme clinique importante d'œdème maculaire diabétique et ne peut exclusivement être révélé que par l'angiographie a la fluorescéine.

La maculopathie ischémique est définie par la présence de territoires d'occlusion ou de raréfaction du réseau capillaire périfoveal, avec doublement de l'étendue de la zone avasculaire centrale (ZAC) (fig. 3). Normalement, l'étendue de la ZAC est approximativement de 350-750 μm de diamètre.

Même en l'absence d'œdème maculaire, chez un diabétique, des anomalies de la zone avasculaire centrale sont souvent observées avec des limites irrégulières et un élargissement des espaces intercapillaires.

Sur une base pathogénique, l'œdème maculaire diabétique peut en outre être classé sous forme essentiellement rétinovasculaire ou non rétinovasculaire.

Cette dernière définition inclut des entités cliniques différentes telles que l'épithéliopathie rétinienne diabétique, l'œdème maculaire tractionnel et l'œdème maculaire avec tractions et persistance d'adhérences a l'hyaloïde postérieure.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Dans la plupart des cas, des composantes pathogéniques différentes sont combinées, entraînant des difficultés pour décider laquelle de ces composantes est la plus importante et donc quel traitement sera le plus approprié.

L'élément commun, dans tous ces cas qui aboutissent à l'œdème maculaire diabétique est l'altération de la BHR. La BHR comporte deux composantes essentielles, la barrière interne et la barrière externe.

La BHR interne est formée essentiellement par des complexes jonctionnels étroits et étanches, entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens. La BHR externe est formée par des jonctions étanches entre les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EP).

Le mécanisme d'altération de la BHR est multifactoriel : il peut être causé par des altérations des jonctions étanches, une perte de pericytes, de cellules endothéliales, une leucostase des vaisseaux rétiniens, une accélération des transports vésiculaires, la dilatation des vaisseaux rétiniens et des tractions vitréo-rétiniennes. La rupture de la BHR interne et l'hyperperméabilité des vaisseaux rétiniens qui en est la conséquence est l'une des premières manifestations de la rétinopathie diabétique. L'augmentation de la perméabilité des vaisseaux rétiniens entraîne la diffusion de fluides, de lipides et de protéines plasmatiques à partir des vaisseaux rétiniens vers le tissu rétinien, ce qui peut ensuite entraîner l'œdème maculaire.

A - L'œdème diabétique essentiellement rétinovasculaire

Il est caractérisé par une perméabilité anormale des capillaires rétiniens et il comporte les aspects déjà décrits d'œdème maculaire diabétique, focal ou diffus, causés par des altérations pathologiques essentiellement d'origine vasculaire rétinienne et comportant les altérations de pericytes, la formation de micro-anévrysmes et la rupture d'ensemble de la barrière hémato-rétinienne interne.

L'angiographie à la fluorescéine est indispensable pour distinguer les formes essentiellement rétinovasculaires ou non rétinovasculaires de l'œdème maculaire.

Dans les formes d'œdème maculaire essentiellement rétinovasculaire, les phases précoces de l'angiographie à la fluorescéine mettent bien en évidence les anomalies microvasculaires comme la source essentielle des diffusions tardives du colorant.

B - Les œdèmes diabétiques non rétinovasculaires

Épithéliopathie rétinienne pigmentaire diabétique. En 1995, une forme inhabituelle de maculopathie diabétique a été décrite pour la première fois, dans laquelle l'épithélium pigmentaire rétinien et l'espace sous-rétinien jouent un rôle important (Weinberger et al., 1995) (4). Les angiographies à la fluorescéine de 1 850 patients porteurs d'une rétinopathie

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique diabétique non proliférant ont été examinées et 1 % de ces cas présentait une zone de diffusion étendue à travers l'épithélium pigmentaire tout autour de la région maculaire en phase tardive de la séquence ; il n'y avait pas d'anomalie cystique ni d'œdème maculaire cystoïde dans aucun de ces cas. Cet aspect clinique a été intitulé épithéliopathie rétinienne pigmentaire diabétique.

Tractions vitréo-maculaires persistantes. La maculopathie diabétique et œdémateuse (OMD) peut être causée ou exacerbée par des tractions vitréo-maculaires persistantes entre le cortex vitréen résiduel et la macula et au décours d'un décollement postérieur partiel du vitre. Il peut s'agir aussi de tractions maculaires dues à des membranes prolifératives, une hyaloïde postérieure épaissie et rétractée qui peut exercer des tractions maculaires tangentielles et entraîner l'apparition d'un œdème (Lewis et al., 1992 ; Harbour et al., 1996) (5, 6). À l'examen biomicroscopique, une hyaloïde postérieure, brillante, épaissie et rétractée devient visible en même temps que sur les angiographies à fluorescéine existe une hypofluorescence précoce, caractéristique, ainsi que des diffusions profondes tardives, s'étendant souvent d'une arcade vasculaire temporale supérieure à l'arcade inférieure (fig. 4). Dans ces cas cliniques (et à l'inverse de ce qui survient dans l'œdème maculaire diabétique essentiellement rétinovasculaire), il n'y a pas de correspondance topographique entre les anomalies microvasculaires visibles au stade précoce de l'angiographie et les diffusions tardives.

V - Épidémiologie

L'œdème maculaire diabétique survient chez environ 14 % des diabétiques et peut être observé à la fois dans le type I et dans le type II des patients (Girach et Lund-Andersen, 2007) (9).

Les principaux facteurs de risque de survenue ou de progression de l'œdème maculaire diabétique (dont la plupart ont été analysés dans des grandes études telles que WESDR et UK Prospective Diabète Study) sont la durée de l'évolution de la maladie diabétique, le degré de contrôle métabolique, l'élévation de l'hémoglobine glycosylée A1C, la sévérité de la rétinopathie diabétique, l'hypertension artérielle, le statut socioéconomique à faible revenu et l'âge avancé (Girach et Lund-Andersen, 2007 ; Williams et al., 2004) (9, 10).

Des facteurs de risque supplémentaires d'aggravation de l'œdème maculaire diabétique ont été signalés tels que les dyslipidémies, la microalbuminurie et la protéinurie. (Parmi les patients de l'étude du WESDR avec une protéinurie importante au début de l'étude, 95 % ont eu une augmentation de risque d'aggravation de l'œdème maculaire diabétique).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

La grossesse peut aussi entraîner une progression de l'œdème maculaire diabétique et de la rétinopathie diabétique proliférante, avec cependant régression post-partum chez quelques patientes, ou, au contraire, persistance de l'œdème chez d'autres. L'élévation du taux plasmatique de IL-6 a aussi été directement reliée à la sévérité de l'œdème maculaire (Girach et Lund-Andersen, 2007) (9).

VI - Prévalence

Les études de prévalence dans le cadre du diabète de type II ont mis en évidence que 2 à 8,2 % des patients diabétiques ont un œdème maculaire, 5 ans après le diagnostic et 28 % présentent un œdème maculaire, 20 ans après le diagnostic. Dans le cadre du diabète des patients de type I, 0,0 % ont un œdème maculaire 5 ans après le diagnostic alors que 29 % présentent cet œdème, 20 ans après le diagnostic (Williams et al., 2004) (10).

Une étude sur l'origine de la population générale aux États-Unis a mis en évidence une prévalence légèrement différente pour l'œdème maculaire : 36,7 % des diabétiques d'origine afro-américaine présentent une rétinopathie diabétique et 11,1 % ont un œdème maculaire ; parmi les patients d'origine hispanique, 37,4 % ont une rétinopathie diabétique et 10,7 % un œdème maculaire ; parmi les patients d'origine caucasienne, 24,8 % ont une rétinopathie diabétique et 2,7 % ont un œdème maculaire ; enfin, parmi les patients d'origine chinoise, la rétinopathie diabétique s'observe dans 25,7 % et l'œdème maculaire dans 8,9 % (Vara et al., 2004) (11).

Les patients traités à l'insuline semblent avoir une prévalence plus élevée d'œdème maculaire. Quinze ans après le diagnostic, 18 % des patients de type I et 20 % des patients diabétiques de type II traités par insuline présentent un œdème maculaire alors que seulement 12 % de patients diabétiques de type I et de type II mais non traités par insuline présentent ce même œdème maculaire.

La prévalence de l'œdème maculaire cliniquement significatif varie largement dans le monde. Parmi les Américains de type caucasien, l'œdème maculaire cliniquement significatif (OMD-CS) a été retrouvé chez 6 % des patients diabétiques de type I et chez 2,2 à 4 % des patients diabétiques de type II. La population afro-américaine montre une prévalence de 8,6 % de OMD-CS dans le type II et dans la cohorte mixte ; la population de type hispanique présente une prévalence de 6,2 % dans la cohorte de type mixte (Williams et al., 2004 ; Varma et al., 2004) (10, 11).

La prévalence de l'œdème maculaire cliniquement significatif chez la population diabétique de type II d'Amérique du Sud est de 3,4 à 5,5 % alors que 5,4 % des patients diabétiques de type II en Europe présentent un œdème maculaire cliniquement significatif.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Plus particulièrement au Royaume-Uni, 2,3 à 6,4 % des patients diabétiques de type I et 6,4 à 6,8 % de la cohorte mixte présentent un œdème maculaire clinique significatif.

La prévalence de cet œdème dans la population diabétique de type II en Asie du Sud était de 6,4 à 13,3 % et de 2,3 % spécifiquement en Chine. En ce qui concerne la durée de l'évolution de l'affection, la prévalence de l'œdème maculaire clinique significatif était de 5 % dans le type I et de 2 % dans le type II au cours des premières années après le diagnostic avec une augmentation jusqu'à 20 % dans le type I au bout de 25 ans (Williams et al., 2004) (10).

VII - Incidence

L'incidence de l'OMD-CS est signalée comme corrélée avec l'augmentation du nombre des microanévrismes rétiens (Girach et Lund-Andersen, 2007) (9) et avec la durée d'évolution de la maladie. Chez les Américains de type caucasien porteurs d'un diabète durant plus de dix ans, l'incidence de l'OMD-CS a été rapportée comme étant de 20,1 % dans le type I et de 13,9 % chez les mêmes patients de type II. Dans les cohortes mixtes de la population australienne, l'incidence de plus de 7 % par an a été signalée. Dans la population scandinave, l'incidence de l'œdème maculaire clinique significatif chez les patients de type I au bout de 4 ans était de 3,4 %. L'incidence au bout de 4 ans de l'œdème maculaire clinique significatif dans le type I et dans le type II chez les patients diabétiques traités à l'insuline a été de 4,3 à 5,1 % alors que les patients de type II non traités à l'insuline avaient une incidence de 1,3 % (Williams et al., 2004) (10).

VIII - Diagnostic

L'œdème maculaire est défini cliniquement par un épaissement rétinien de la région maculaire visible au biomicroscope. Lorsque cet épaissement est modéré, il peut être difficile à reconnaître et lors d'un examen biomicroscopique et stéréoscopique des verres de contact (tels que Centralis Direct –Volk*) ou des lentilles non contact de 60, 78 ou 90 dioptries peuvent être utilisés.

L'évaluation au biomicroscope de l'épaissement rétinien reste une évaluation subjective et l'examen clinique peut seulement quantifier une limitation d'épaisseur de 1,6 fois le taux normal (Brown et al., 2004) (12).

Actuellement, les évaluations par OCT de l'épaisseur rétinienne sont beaucoup plus objectives.

IX - Tests d'examens complémentaires

A - Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine met en évidence les diffusions à partir de vaisseaux ayant perdu leur perméabilité normale et qui ne peuvent plus éviter la diffusion de colorant vers le tissu rétinien. En outre, à la phase précoce de l'angiographie, il peut y avoir une dilatation dans la région périfoveale. L'accumulation tardive du colorant peut devenir évidente, prenant même un aspect pétaoloïde typique ou un aspect en rayon de miel, lorsque l'accumulation du colorant s'étend à distance de la région périfoveale. L'angiographie à la fluorescéine met en évidence les diffusions à partir des micro-anevrismes ou à partir des capillaires maculaires. Cet examen permet aussi l'évaluation de l'étendue des zones de non-perfusion maculaire, ce qui a un intérêt pronostique majeur. Les diffusions de fluorescéine ne sont cependant pas suffisantes pour faire le diagnostic clinique de l'œdème maculaire : une simple diffusion de fluorescéine sans épaissement rétinien n'est pas actuellement incluse comme une partie de la définition de l'œdème maculaire.

B - Tomographie en cohérence optique

La tomographie par cohérence optique ou OCT est une méthode d'imagerie non invasive (sans contact) qui permet l'obtention d'images à haute résolution en section antéropostérieure de la rétine ainsi qu'une évaluation quantitative de l'épaisseur rétinienne avec un haut degré de précision et de reproductibilité. L'avantage de l'OCT pour le diagnostic de l'œdème maculaire cliniquement significatif et par comparaison avec la biomicroscopie du fond de l'œil est la possibilité de fournir des mesures objectives et quantitatives de l'épaisseur rétinienne ainsi que d'autres détails de la morphologie rétinienne particulièrement intéressants.

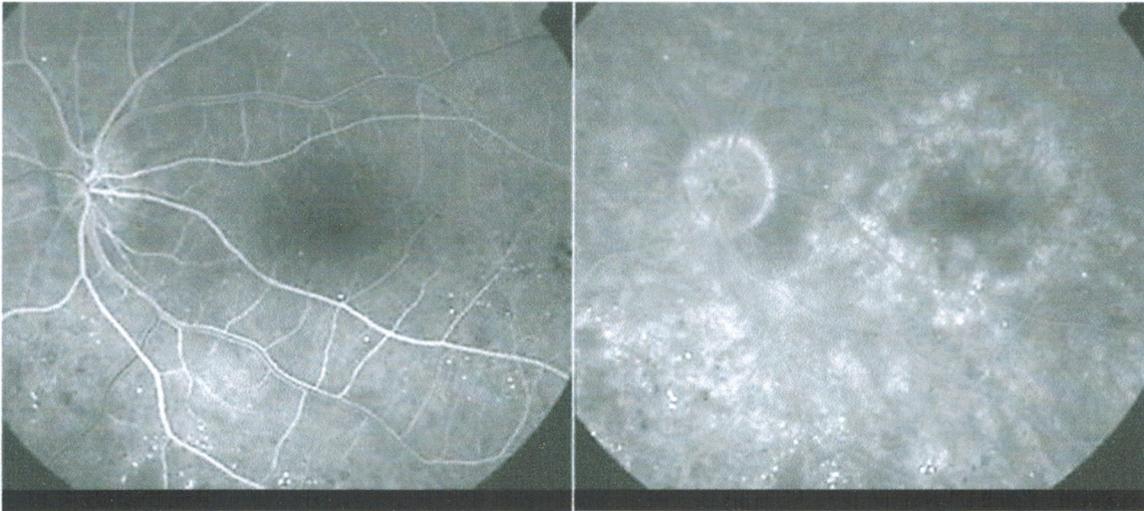


Fig. 4 – Œdème maculaire associé avec une hyaloïde postérieure adhérente et rétractée.

Sur les clichés d'angiographie, aux phases précoces (à gauche), une hypofluorescence et des altérations minimales de rétinopathie diabétique sont bien visibles.

Sur les clichés de la phase tardive de l'angiopathie à la fluorescéine (à droite), on voit apparaître des diffusions de colorant étendues, tout autour de la région maculaire.

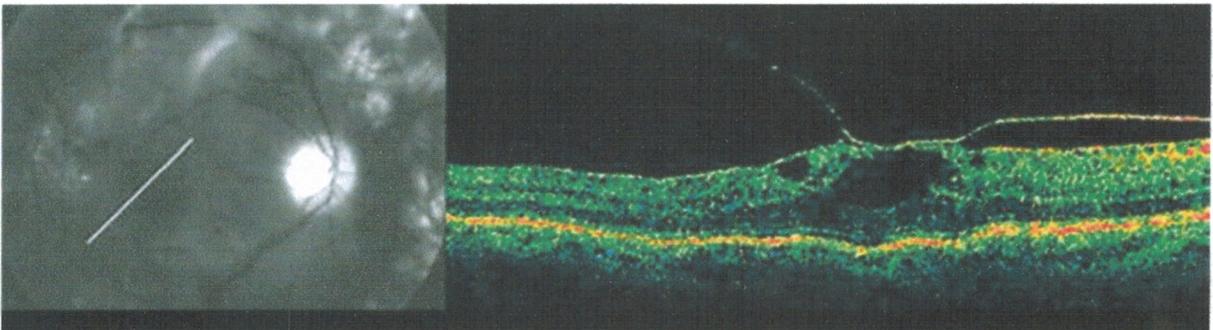


Fig. 5 – Traction vitréenne localisée.

Photographie en anerythre (à gauche) : présence de traction vitréenne adhérente à la macula. À droite, la présence d'une traction focalisée, entraînant la disparition de la dépression fovéale physiologique, est bien mise en évidence sur le cliché en OCT.

Les corrélations entre l'OCT et l'angiographie à la fluorescéine au cours de l'œdème maculaire cliniquement significatif sont relativement bonnes : environ 60 % des patients présentant un épaississement fovéal et une réflectivité intra rétinienne homogène en OCT présentent aussi des diffusions sur les angiographies en fluorescéine, alors que plus de 90 % des patients qui présentent des diffusions de colorant et une disposition cystoïde ont en outre un épaississement rétinien fovéal avec diminution de la réflectivité des couches externes ou un

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique épaissement fovéal avec accumulation de fluide sous-rétinien en OCT (Kang et al., 2004) (7). En outre, l'OCT met clairement en évidence l'interface vitréo-rétinienne et met en évidence aussi la présence et l'étendue des tractions vitréo-maculaires et l'existence éventuelle d'une membrane péri-rétinienne (fig. 5).

Une échelle internationale de gravité clinique a été établie pour la rétinopathie diabétique et pour l'œdème maculaire diabétique (tableau II). Cette échelle, basée sur la classification ETDRS de la rétinopathie diabétique et sur les données collectées dans des études cliniques épidémiologiques, a été proposée dans le but d'améliorer les communications entre les ophtalmologistes et les soins primaires nécessaires pour le traitement des patients diabétiques. Les études de validation de cette échelle sont en cours. Selon ces échelles, les yeux qui présentent un œdème maculaire diabétique apparent doivent être distingués de ceux qui n'ont pas d'épaississement apparent ou d'accumulation d'exsudats lipidiques dans la région maculaire (OMD présent et absent) ; une autre distinction est basée sur la distance entre la zone de l'épaississement rétinien et/ou des exsudats lipidiques par rapport au centre de la fovéa (discret, modéré et sévère) (Wilkinson et al., 2003) (8).

Niveau de sévérité de l'affection	Aspect ophtalmoscopique après dilatation pupillaire
OMD apparemment absent	Absence d'épaississement rétinien ou d'exsudats lipidiques au pôle postérieur
OMD apparemment présent	Épaississement rétinien localisé ou quelques exsudats lipidiques au pôle postérieur
Si l'OMD est présent, il peut être classé en :	<ul style="list-style-type: none"> – OMD modéré : épaississement rétinien modéré et quelques exsudats à distance de la macula. – OMD modéré : épaississement rétinien ou exsudats lipidiques s'approchant du centre de la macula mais n'atteignant pas encore le centre. – OMD sévère : épaississement rétinien et exsudats lipidiques atteignant le centre.

Tableau II – Echelle internationale de sévérité de l'OMD clinique (Wilkinson et al., 2003) (8).

L'imagerie en OCT permet une estimation immédiate des modifications intrarétiniennes, mettant en évidence la distance éventuelle d'un décollement fovéal infra-clinique, évaluant l'état de la jonction vitréo-rétinienne et plus précisément en mesurant l'épaisseur rétinienne (Massin et al., 2006) (13).

En cas d'œdème maculaire diabétique, l'OCT met en évidence une augmentation de l'épaisseur rétinienne avec des zones intrarétiniennes de faible réflectivité, particulièrement dans les couches rétinienne externes, associées à la perte de la dépression fovéale.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

L'OCT Spectral Domain (SD-OCT) permet de mettre en évidence de petites cavités cystoïdes, parfois même dans la rétine interne, même lorsque l'épaississement rétinien reste modéré (fig. 6, 7).

Des exsudats lipidiques sont visibles comme des taches de forte réflectivité avec un masquage et une hypoflectivité vers l'arrière. On les observe essentiellement dans les couches rétiniennes externes.

Deux aspects distincts (Otani et al., 1999) (14) peuvent aussi être observés :

Des espaces cystoïdes, qui semblent être des lacunes hypoflectives, petites, arrondies avec des éléments à forte réflectivité traversant diverses couches rétiniennes et, d'autre part,

Un épaississement des couches rétiniennes externes, caractérisé par des zones d'épaississement hypoflectives mal définies et relativement étendues.

Ces aspects doivent être distingués d'un décollement séreux rétinien par l'absence de limite antérieure hautement réflective.

De petits points avec une forte réflectivité peuvent être observés en Spectral Domain OCT et pourraient être dus à des dépôts protéiques ou lipidiques secondaires à une rupture précoce de la barrière hémato-rétinienne (fig. 7) (Bolz et al., 2009) (15).

L'OCT est particulièrement utile pour détecter un signe associé à l'œdème maculaire mais difficilement visible en biomicroscopie, c'est-à-dire un décollement séreux rétinien (fig. 7) (Ozdemir et al., 2005, Catier et al., 2005) (16, 17).

Le décollement séreux rétinien, observé dans 15 % des cas d'œdèmes maculaires diabétiques, semble être un soulèvement relativement plat de la rétine avec un espace optiquement clair entre l'épithélium pigmentaire et la limite externe bien visible de la rétine décollée.

La pathogénie et les conséquences fonctionnelles du décollement séreux rétinien associé à un œdème maculaire cystoïde sont encore relativement mal connues. Cependant, dans une série de 78 yeux avec œdème maculaire et examinés en OCT, la présence d'un décollement de la rétine n'était pas directement corrélée avec une baisse d'acuité visuelle (Catier et al., 2005) (17).

Il a été mis en évidence qu'un décollement séreux rétinien pourrait être présent et associé à une augmentation modérée de l'épaisseur de la rétine et pourrait disparaître lorsque l'œdème maculaire diabétique s'accroît (Gaucher et al., 2008) (18).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Ce décollement séreux rétinien pourrait être un signe précoce d'altération de la barrière hémato-oculaire externe.

L'OCT semble particulièrement utile pour analyser les relations vitréo-maculaires. En fait, l'OCT semble plus précis que la biomicroscopie pour préciser l'état de la hyaloïde postérieure lorsqu'elle est partiellement décollée de la surface maculaire (Gaucher et al., 2005) (19).

Dans certains cas d'OMD, la hyaloïde postérieure en OCT apparaît épaissie et hyper-réfléctive, partiellement détachée du pôle postérieur et tendue à ce niveau mais reste attachée à la papille et à la partie la plus saillante de la surface maculaire sur laquelle elle exerce une traction évidente (fig. 8).

Dans ces différents cas, la vitrectomie a pu apparaître bénéfique (Lewis et al., 1992 ; Massin et al., 2003 ; Thomas et al., 2005 ; Pendergast et al., 2000) (5, 20-22).

Dans d'autres cas, la hyaloïde postérieure apparaît seulement légèrement hyper-réfléctive, détachée de la surface rétinienne dans la région périfoveale et attachée seulement au centre foveolaire. Cet aspect est relativement fréquent et correspond à un décollement postérieur du vitre (fig. 7) (Gaucher et al., 2005 ; Uchino et al., 2001) (19, 23).

L'OCT offre un autre avantage important en permettant la mesure de l'épaisseur rétinienne sur la tomographie grâce à des techniques d'analyse computerisées (Hee et al., 1995, 1998) (24, 25).

L'OCT permet d'analyser l'épaisseur rétinienne comme la distance entre les limites fortement réfléchies, antérieure et postérieure, de la rétine qui sont localisées grâce à différents types d'algorithmes.

La limite antérieure correspond à la membrane limitante interne (MLI) et elle est bien définie par le contraste entre le vitré et les réflexions provenant de la rétine elle-même.

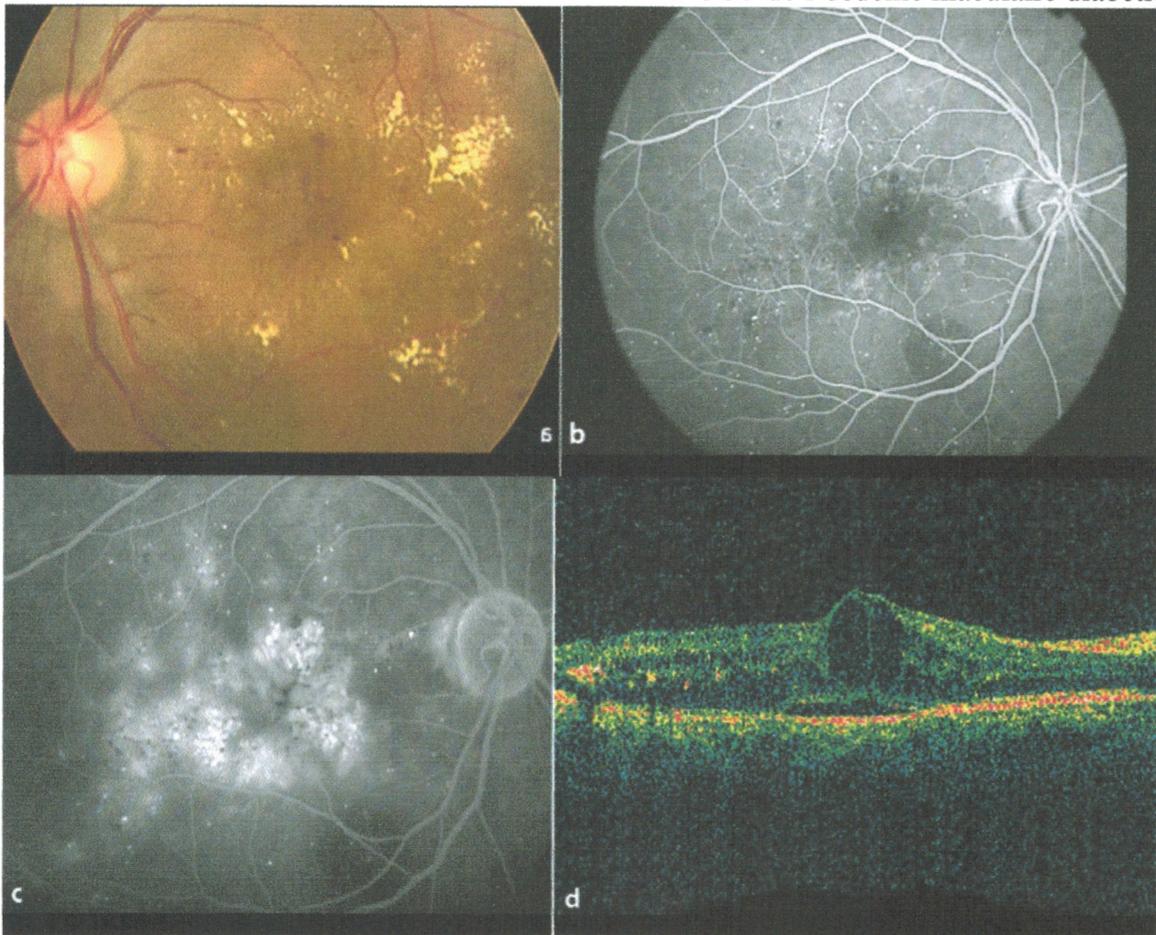


Fig. 6 – Œdème maculaire diabétique sévère.

a. Photo couleur : OMD sévère, nombreux micro-aneurysmes et hémorragies rétiniennes au pôle postérieur, associées à des exsudats rétinien et deux cavités cystoïdes centrales importantes.

B. Angiographie à la fluorescéine, phase précoce : nombreux micro-aneurysmes associés à des anomalies microvasculaires intrarétiniennes et des occlusions capillaires.

C. Angiographie à la fluorescéine, phase tardive : œdème maculaire cystoïde.

d. Examen en OCT (Cirrus OCT, Zeiss) : épaissement rétinien sévère avec perte de la dépression fovéale, accumulation de fluide essentiellement dans la couche rétinienne externe, associée à un DSR retro-fovéal avec deux vastes cavités cystoïdes centrales occupant l'entière épaisseur de la rétine. e. Mapping OCT correspondant.*

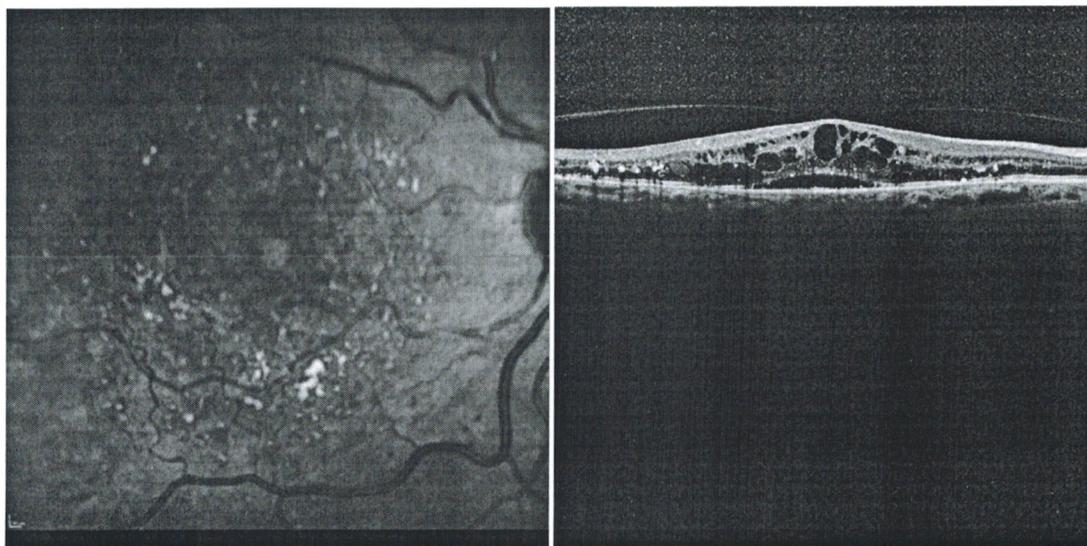


Fig. 7 – Œdème maculaire diabétique sévère en Spectralis OCT (Heidelberg).*

Épaississement rétinien sévère avec décollement séreux rétinien.

De nombreuses cavités cystoïdes intrarétiniennes sont visibles, essentiellement dans les couches rétinienne externe mais associées aussi à de petites cavités cystoïdes dans les couches rétinienne interne.

Des exsudats rétiens apparaissent sous forme de petites taches de forte réflectivité avec un masquage d'hypoflectivité en arrière d'elles.

De petits points avec forte hyper-réflectivité sont aussi visibles en SD-OCT et pourraient être dus à des protéines ou à des dépôts lipidiques.

En outre, un décollement périphérique de la hyaloïde postérieure est aussi assez bien visible. La ligne des photorécepteurs est relativement bien préservée.

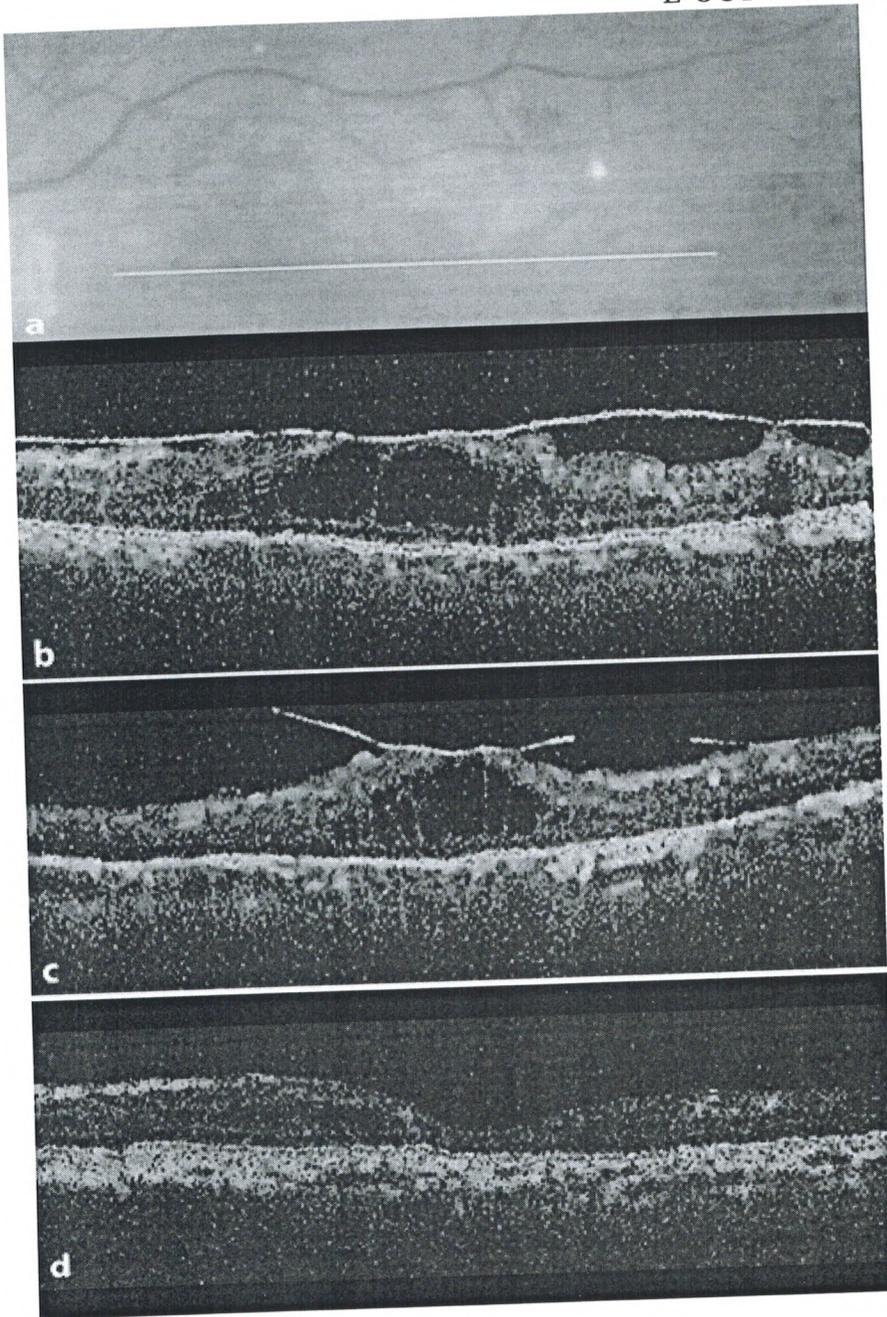


Fig. 8 – Œdème maculaire diabétique associé à une traction.

a. Photographie du fond de l'œil avant vitrectomie.

b, c. Épaississement rétinien combiné à une membrane épiretiniennne épaissie.

d. Après vitrectomie, l'épaisseur rétinienne a diminué avec une dépression fovéale redevenue pratiquement normale. La limite postérieure est localisée en SD-OCT, comme la bande hyper-réfléctive visible juste en avant de la bande de l'EP. Elle semble correspondre au signal

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique donne par les photorécepteurs et en particulier avec la jonction entre les segments externes et les segments internes des photorécepteurs.

En fait, en SD-OCT, la limite postérieure est localisée d'une manière différente selon les différents appareils permettant l'examen en OCT.

Depuis la commercialisation des systèmes d'OCT, différents types de logiciels ont été proposés pour quantifier l'épaississement maculaire. Hee et ses associés ont développé un mapping standardisé de l'OCT qui consiste en 6 tomogrammes à disposition radiaire, de 6 mm de long disposés en étoile, centrés sur la fovéa et qui ont l'avantage de concentrer les mesures sur la région centrale de la fovéa (Hee et al., 1998) (25).

L'épaisseur rétinienne est calculée à partir de 600 localisations maculaires le long de ces six lignes intercroisées.

L'épaisseur rétinienne peut être représentée de deux manières différentes : d'une part sur une cartographie en couleur en deux dimensions, représentant l'épaisseur rétinienne au pôle postérieur avec des couleurs plus brillantes pour indiquer les zones d'augmentation d'épaisseur et, pour une évaluation quantitative, l'épaisseur rétinienne peut être inscrite par des chiffres numériques dans les neuf zones du schéma ETDRS.

Avec l'OCT-TD Humphrey Stratus*, des algorithmes de la région maculaire sont en outre devenus indisponibles. Le système dit « fast macular mapping » permet d'obtenir 6 coupes radiaires, chacune contenant 128 A-scans, qui peuvent être obtenus en une seule session de 1,92 seconde.

Le protocole de scanning à haute densité consiste en 6 lignes radiaires séparées de 6 mm de long chacune et contenant 512 points, obtenues en 1,28 seconde et demandant un temps total d'examen de 7,32 secondes pour obtenir l'ensemble.

En SD-OCT, un nouveau type de mapping maculaire a été proposé : cartographie maculaire en un cube tridimensionnel qui est l'addition de multiples lignes parallèles, ce qui permet d'obtenir une distribution plus homogène des points qui sont mesurés dans la région maculaire et qui est aussi une source réelle de reconstruction d'images en trois dimensions.

De multiples études ont mis en évidence une bonne reproductibilité de ces mesures OCT dans les yeux normaux et dans les yeux porteurs de l'œdème maculaire diabétique (Massin et al., 2001 ; Polito et al., 2005) (26, 27). Une excellente reproductibilité des mesures d'épaisseur rétiniennes avec le SD-OCT a aussi été publiée particulièrement avec le Spectralis OCT (Wolf-Schnurbusch et al., 2009 ; Menke et al., 2009) (28, 29).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Le réseau Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) a calculé que pour l'OCT de type Stratus* une modification de 11 % ou plus d'épaisseur maculaire peut être considérée comme cliniquement significative (DRCR.net, 2007) (30).

Enfin, l'OCT peut permettre la détection de modifications précoces d'épaisseur de la région maculaire qui peuvent être calculées comme suit : lorsque l'épaisseur rétinienne moyenne d'une zone est plus grande que l'épaisseur moyenne de + 2 SD dans la zone correspondante chez les sujets sains (Strom et al., 2002) (31).

X - Traitements médicaux

A - Contrôle systémique du diabète

Des données très solides ont été obtenues concernant le principe que le contrôle des facteurs de risque généraux est directement relié à l'évolution de l'œdème maculaire secondaire à la rétinopathie diabétique.

L'attention des chercheurs a été particulièrement attirée sur les effets de l'hyperglycémie et de nombreuses études isolées, ainsi que des études cliniques multicentriques, ont clairement démontré que la persistance de l'hyperglycémie est très nettement associée à l'incidence et à la progression de l'œdème maculaire (Klein et al., 1989 ; Klein et al., 1995 ; Klein et al., 1998 ; Vitale et al., 1995 ; Diabètes Control and Complications Trial Research Group, 1997 ; Diabètes Control and Complications Trial Research Group, 2000 ; Aroca et al., 2004 ; Roy et Affouf, 2006 ; White et al., 2008 ; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998 ; UK Prospective Diabetes Study Group, 1998 ; Matthews et al., 2004 ; Kohner et al., 2001 ; Kohner, 2008 ; Adler et al., 2000) (32-46).

La diminution du taux d'hémoglobine glycosylée, en particulier, s'est avérée associée avec une diminution de l'incidence de l'œdème maculaire, indépendamment de la durée de l'évolution de la maladie diabétique. Une augmentation de 1 % du taux d'hémoglobine glycosylée par rapport à sa valeur de base et au cours de l'évolution est apparue associée à une augmentation de 22 % de l'incidence de l'œdème maculaire au cours d'une période cumulée de 21 années (Klein et al., 2009) (47).

Ces données sont similaires à celles obtenues par le Diabetes Control and Complications* Trial, qui a trouvé qu'un contrôle intensif de la glycémie était associé à une réduction de 46 % de l'incidence de l'œdème maculaire à la fin de l'étude et avec une réduction de 58 %, quatre années plus tard chez les patients qui avaient un traitement particulièrement intense (3 ou plus injections quotidiennes d'insuline ou infusion sous-cutanée continue), en comparaison avec ceux qui recevaient un traitement conventionnel (avec 1 ou 2 injections d'insuline) (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 2000) (37).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Une des conséquences éventuelles de ce contrôle métabolique très strict est quand même constituée par la possibilité d'apparition d'épisodes hypoglycémiques sévères (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1997 ; Davis et al., 2007) (36, 48).

Une rapide aggravation de l'œdème maculaire peut alors survenir au décours d'une amélioration trop rapide du contrôle de la glycémie. Une amélioration métabolique plus progressive est habituellement préférable. Le contrôle de la pression systolique artérielle a été associé à l'incidence de l'œdème maculaire dans de nombreuses études (Klein et al., 1989 ; Klein et al., 1995 ; Klein et al., 1998 ; Vitale et al., 1995 ; Aroca et al., 2004 ; Roy et Affouf, 2006 ; Klein et al., 2009 ; Jaross et al., 2005) (32-35, 38-39, 49).

Un contrôle très strict de l'hypertension artérielle est aussi particulièrement indispensable pour réduire la progression des altérations microvasculaires de la rétinopathie diabétique et en particulier de l'œdème maculaire (Matthews et al., 2004 ; Funatsu and Yamashita, 2003) (43, 50).

En particulier, le niveau de la pression sanguine, plutôt que le type de médication utilisée, est particulièrement important dans le but de limiter l'évolution de l'œdème maculaire, comme cela a été montré dans l'étude UK Prospective Diabetes Study (Matthews et al., 2004) (43). De plus, quelques chercheurs ont indiqué que, parmi les médicaments capables de contrôler la pression artérielle, des considérations particulières devaient être données aux inhibiteurs de l'angiotensin II-convertant enzyme (Sjolie, 2007) (51).

Certains travaux ont aussi décrit une association entre la prévalence de la néphropathie diabétique, manifestée par une microalbuminurie ou une protéinurie majeure, ainsi que l'incidence de la progression de l'œdème maculaire (West et al., 1980 ; Knuiman et al., 1986 ; Jerneld, 1988 ; Kostraba et al., 1991 ; Cruickshanks et al., 1993 ; Klein et al., 1993 ; Romero et al., 2007) (52-58).

L'utilisation de tabac a été retrouvée d'une manière irrégulière en association avec la prévalence et l'incidence de l'œdème maculaire (Klein et al., 1983 ; Moss et al., 1996) (59, 60).

Le fait de fumer peut influencer l'évolution de l'œdème maculaire du fait de son rôle dans la coagulation et la réponse inflammatoire. Quel que soit ce degré d'association, le fait de fumer devrait être évité du fait du risque accru de toute complication systémique et même de décès. Finalement, l'hyperlipidémie a été associée à la survenue des exsudats lipidiques et de l'œdème maculaire chez les patients porteurs d'une rétinopathie diabétique (Sjolie, 2007 ; Chew et al., 1996) (51, 61).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Le contrôle du niveau lipidique de sérum lie à divers traitements pharmacologiques et la simvastatine peut retarder la progression de l'œdème maculaire et entraîner la réduction de dépôts lipidiques et de la formation de microanevrismes (Sen et al., 2002 ; Rechtman et al., 2007) (62, 63).

Au total, de nombreux travaux ont clairement mis en évidence qu'un bon contrôle général peut ralentir effectivement l'évolution naturelle de l'œdème maculaire secondaire à la rétinopathie diabétique. Les objectifs de ces traitements généraux doivent s'orienter vers différents aspects, telle que l'obtention d'un bon contrôle de la glycémie à la fois par la diminution du taux d'hémoglobine glycosylée et la diminution des variations du taux de la glycémie ainsi que par l'obtention d'une bonne stabilisation de la pression sanguine artérielle. Une attention particulière doit être obtenue pour diminuer le risque d'accidents d'hypoglycémie sévère.

Sur la base de ces différentes données, les ophtalmologistes doivent recommander à leurs patients d'avoir confiance dans les thérapeutiques proposées, d'avoir des contrôles fréquents de la glycémie, de l'hémoglobine glycosylée, de la pression artérielle ainsi que des examens médicaux généraux et des examens par le spécialiste de la rétine dans le but d'éviter les complications oculaires du diabète sucre.

B - Pharmacothérapie oculaire

Un groupe relativement important de patients ne répondent pas de manière favorable au traitement par photo coagulation au laser et leur état n'est pas amélioré par ce traitement, même si la photo coagulation reste le traitement standard de l'œdème maculaire diabétique. Il a été montré que trois ans après un traitement initial par « grid laser », l'acuité visuelle s'est améliorée chez 14,5 % des patients avec œdème maculaire diabétique, n'a pas changé chez 60,9 % et a diminué chez 24,6 % (Lee et Olk, 1991) (64). De ce fait, d'autres modalités de traitement pour l'œdème maculaire diabétique sont actuellement en cours d'évaluation.

1. Corticostéroïdes

Récemment, l'administration intra vitréenne de stéroïdes a obtenu des résultats très prometteurs pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Les propriétés anti inflammatoires, angiostatiques et anti-perméabilité de ces médicaments ont trouvé tout leur intérêt dans les affections rétinienne chroniques telles que l'œdème maculaire diabétique. Une compréhension complète du mécanisme d'action corticostéroïde n'est pas encore obtenue.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Cependant, on a pu montrer que les corticoïdes peuvent interférer sur de multiples composantes de régulation, inhibant l'expression du VEGF et des gènes pro-inflammatoires principaux tels que tumor necrosis factor alpha et d'autres chemokines inflammatoires, tout en induisant le fonctionnement de gènes d'action anti-inflammatoire (pigment epithelium-derived growth factor (PEDF)) (Tsaprouni et al., 2002 ; Juergens et al., 2004 ; Tong et al., 2006 ; Kim et al., 2007 ; Zhanget al., 2006) (65-69).

L'activité anti-inflammatoire des stéroïdes est aussi liée à l'inhibition de la phospholipide A2 pour diminuer la libération des médiateurs de l'inflammation et pour la diminution du chemotaxis leucocytaire (Abelson et Butrus, 1994) (70). En outre, l'acétonide de triamcinolone (TA) semble capable de réduire l'expression des métallo-protéinases (MMPS) et diminue l'expression des molécules 1 d'adhésion intercellulaire sur les cellules chorôidiennes endothéliales (Mizuno et al., 2007) (71).

• Injection intra vitréenne d'acétonide triamcinolone (TA)

L'injection intra vitréenne de TA a été utilisée pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) dans un grand nombre d'études cliniques randomisées et a montré une amélioration significative morphologique et fonctionnelle (Audren et al., 2006 ; Jonas et al., 2006 ; Gillies et al., 2006) (72-74).

Une étude randomisée clinique prospective bien précise et conduite par le DRCR.Net a montré l'efficacité et l'absence de risque des doses de 1 et de 4 mg de TA intra vitréenne purifiée (préservatif free) en comparaison avec la photo coagulation locale ou en grid laser (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008) (75). Dans cette étude, la photo coagulation est apparue plus efficace au cours du temps et a moins d'effet secondaire que la TA.

De nombreuses publications montrent qu'un groupe relativement important de patients porteur d'un OMD diffus, lié à une altération de la barrière hémato-rétinienne interne, ont un pronostic plus sévère, malgré la photo coagulation au grid laser (Lee et Olk, 1991) (64).

La triamcinolone intra vitréenne a aussi été essayée avec des résultats favorables dans les cas d'OMD diffus, réfractaires au traitement laser. Même si ces diverses publications concernent des dosages différents de la médication ainsi que des durées de surveillance différentes, on observe une tendance positive pour l'amélioration de l'acuité visuelle dans le groupe traité par la triamcinolone (amélioration de 3,1 à 8,1 lettres ETDRS), comparé au groupe contrôle (perte de 0,1 à 3,6 lettres ETDRS), au moins à court terme (Audren et al., 2006 ; Jonas et al., 2006 ; Gillies et al., 2006 ; Hauser et al., 2008 ; Kim et al., 2008) (72-74, 76, 77).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Ces études ont montré qu'une concentration adéquate de TA peut obtenir un effet thérapeutique pendant environ trois mois après une injection intra vitréenne de TA en 4 mg (Beer et al., 2003) (78). Un effet de durée maximum de 140 jours a été suggéré (Audren et al., 2004) (79).

Les injections intravitréennes de TA comportent cependant des risques non négligeables telle qu'endophtalmie aiguë infectieuse, pseudo-endophtalmie et déchirure rétinienne iatrogénique.

Une revue récente a signalé un taux estimé d'incidence d'endophtalmie après administration intravitréenne de TA de 1,4 % par injection (24/1.739) (Jager et al., 2004) (80).

Dans l'étude DRCR.net, aucun cas d'endophtalmie ni de pseudo-endophtalmie anti inflammatoire n'a cependant été rapporté après les 1 649 injections intravitréennes.

Une augmentation significative de la pression intra-oculaire a été observée dans 10 % des yeux traités par photocoagulation au laser, dans 20 % de ceux traités par 1 mg de TA et dans 40 % des yeux traités avec 4 mg de TA.

Parmi les yeux encore porteurs d'un cristallin au début de l'étude, une chirurgie de cataracte a été effectuée avant la visite de 2 ans dans 13 % des cas du groupe laser et dans 23 et 51 % des cas traités avec 1 et 4 mg de TA intra vitréenne respectivement (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2008) (75). Il faut souligner que différentes formulations commercialement disponibles de TA ont été utilisées dans ces diverses études.

• Injection péri bulbaire d'acétonide triamcinolone (TA)

Différentes études ont mis en évidence l'efficacité de la voie trans-sclérale pour l'administration de médication à visée maculaire (Geroski et al., 2001 ; Olsen et al., 1995 ; Kato et al., 2004) (81-83).

L'administration trans-sclérale de triamcinolone est utilisée en routine pour le traitement de diverses affections inflammatoires oculaires et a été évidemment proposée pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Quelques études rapportent que l'injection intra vitréenne de triamcinolone pourrait être plus efficace que les infusions postérieures juxta sclérales pour le traitement des œdèmes maculaires diabétiques (Bonini-Filho et al., 2005 ; Cardillo et al. 2005 ; Ozdek et al., 2006) (84-86).

Récemment, une formulation modifiée de triamcinolone a été proposée par infusion juxta sclérale (Veritti et al., 2009) (87), qui a montré un effet prolongé pendant six mois.

2. Implants corticostéroïdes

De multiples implants intra vitréens libérant des stéroïdes ont été utilisés dans le but d'obtenir une administration prolongée à long terme de la médication dans la région maculaire. Ces implants comportent à la fois des formes non biodégradables ou au contraire biodégradables de dexaméthasone, d'acétonide de fluocinolone et de triamcinolone.

La dexaméthasone est un glucocorticoïde de synthèse de dimension relativement petite, soluble dans l'eau et qui a une demi-vie pharmacocinétique d'environ 3 heures et une demi-vie biologique de 36 à 45 heures (Graham et Peyman, 1974 ; Hardman et al., 2001) (88, 89). De ce fait, une formulation à libération prolongée semble intéressante pour prolonger l'efficacité dans le tissu cible.

- *Posurdex-OzurdexR (Allergan Inc., Irvine, Calif., États-Unis).*

Il s'agit d'une forme de dexaméthasone biodégradable à libération prolongée. La matrice polymère d'un poly-alcide-Co-glycoside copolymère libère de la dexaméthasone pendant environ 1 mois avec un effet thérapeutique potentiel pendant environ 4 à 6 mois (Fialho et al., 2008) (90). Cette molécule peut être injectée à travers la pars plana avec une aiguille de 22 gauge. Récemment, OzurdexR a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion maculaire rétinienne. L'implant OzurdexR a été évalué sur 315 yeux porteurs d'un œdème maculaire persistant (> 90 jours malgré le traitement) associé à un diabète ou à une occlusion veineuse rétinienne ou à une uvéite ou au décours de la chirurgie de cataracte.

Un groupe de 172 patients diabétiques ont été randomisés en trois groupes séparés pour recevoir, soit un implant de 350 µg, soit un implant de 750 µg, soit pour être mis en observation.

Au bout de 3 mois, un gain d'acuité visuelle de 2 lignes ou plus a été obtenu dans 33 % des yeux du groupe de 750 µg et dans 12 % du groupe en observation. Au bout de six mois, dans l'ensemble du groupe des patients avec œdème maculaire, un gain d'acuité visuelle d'au moins 2 lignes a été obtenu dans 32,4 % ($p < 0,06$), dans 24,3 et dans 21 % des yeux du groupe 350 µg et 750 µg et observation respectivement (Kuppermann et al., 2007) (91).

Un effet de réponse au traitement favorisant les doses les plus élevées a aussi été retrouvé sur les angiographies à la fluorescéine avec une diminution des diffusions ainsi que de l'épaisseur rétinienne centrale maculaire.

L'OCT de l'oedème maculaire diabétique

Une augmentation de pression intraoculaire de 10 mm de Hg ou plus par rapport au point de départ a été observée dans 12 % du groupe 350 µg, dans 17 % du groupe 750 µg et dans 3 % du groupe en observation. Il n'y avait pas de différence significative dans le nombre de cas d'accentuation de la cataracte dans les différents groupes d'étude.

Des études de phase II ont évalué la sécurité et l'efficacité de ces implants intra vitréens de dexaméthasone associée à un traitement laser versus traitement laser isolé chez les patients porteurs d'un OMD (NCT00464685) ainsi que l'effet de l'implant dans des yeux avec OMD, ayant déjà bénéficié d'une vitrectomie (NCT00799227).

Des études de phase III sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de l'implant OzurdexR pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (NCT00168389).

• Acétonide de fluocinolone

Il s'agit d'un stéroïde synthétique soluble en solution aqueuse de dexaméthasone et avec une demi-vie systémique relativement courte. L'acétonide de fluocinolone peut être libérée d'une manière progressive linéaire *in vivo* pendant une période relativement longue par des systèmes de délivrance de drogue non érodible (Ashton et al., 1994, Jaffe et al., 2000) (92, 93).

• Rétisert* (Bausch and Lomb, Rochester, NY, États-Unis)

Il s'agit d'un implant de polymère intravitréen non biodégradable capable de libérer 0,59 mg de fluocinolone acétonide vers le segment postérieur avec un taux initial de 0,6 µg par jour, diminuant pendant le premier mois de 0,3 à 0,4 mg/jour.

La libération de médicament peut durer pendant une période de 30 mois (Hsu, 2007) (94).

Le Rétisert* a été approuvé pour une utilisation clinique chez des patients porteurs d'uvéïte et a montré une sécurité satisfaisante avec une bonne tolérance et une absence d'absorption systémique dans les études précliniques.

Une étude clinique contrôlée randomisée multicentrique a été mise en œuvre pour déterminer l'efficacité et la sécurité de la libération prolongée d'acétonide de triamcinolone à partir de l'implant intravitréen sur des patients porteurs d'œdème maculaire diabétique. Les résultats de l'étude de 3 ans ont été comparés à l'implantation de 0,59 mg d'acétonide de fluocinolone avec le traitement standard (laser ou observation).

Un groupe de 197 patients a été inclus dans l'étude avec 128 recevant l'implant. Au bout de 3 ans, il n'y avait pas d'œdème chez 58 % des yeux ayant reçu l'implant contre 30 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

L'amélioration de l'acuité visuelle de trois lignes ou plus a été observée dans 28 % des patients avec l'implant contre 15 % dans le groupe contrôle ($p < 0,05$).

Au cours de la période de surveillance, 95 % des yeux implantés porteurs d'un cristallin ont nécessité une chirurgie de cataracte. Une élévation de pression intraoculaire a été observée dans 35 % des yeux traités (Pearson et al., 2006) (95).

- *Illuvien** (Alimera Sciences, Alpharetta, Ga., États-Unis)

Il s'agit d'un implant intravitréen non érodible injectable de fluocinolone qui délivre une faible dose de médicament pendant 18 à 36 mois et avec des dosages de 0,2 ou 0,5 µg de médication par jour. Ce produit est actuellement en étude clinique de phase III comparant l'insert intravitréen d'actéonide de fluocinolone à 0,2 et 0,5 mg et par rapport au traitement standard de l'œdème maculaire diabétique (NCT00490815- NCT00344968).

- *I-vation** (SurModics, Eden Prairie, Minn., États-Unis).

Il s'agit d'un implant non biodégradable hélicoïdal, engaine de polybutyl de méthacrylate et d'un polyéthylène vinyle acétate de polymère et de triamcinolone.

La libération de médication et sa durée peuvent être modifiées en faisant varier les pourcentages des différents polymères. Ce système est implanté à travers un système de 25 gauge. Dans l'étude de phase I, 31 patients avec OMD ont été randomisés pour recevoir l'implant de triamcinolone, soit en libération prolongée, soit en libération rapide. Des données intérimaires à 18 mois sont actuellement disponibles pour 24 patients. Il n'y a pas de complication chirurgicale, pas d'élévation non contrôlée de pression intraoculaire au-delà de 22 mm de mercure. Une enophtalmie a été observée dans un cas. Une amélioration d'acuité moyenne a été de 18 lettres avec une diminution moyenne de l'épaisseur rétinienne de 237 µm à 18 mois (Eliott et al., 2008) (96). Une phase IIb d'étude pour cet implant a été suspendue après la publication de l'étude d'essai DRRCR.net.

- *Verisome** (Icon Bioscience Inc., Sunnyvale, Calif., États-Unis)

Il s'agit d'un implant biodégradable à injecter par voie intra vitréenne pour libérer la triamcinolone pendant une année. Les études précliniques ont mis en évidence des niveaux constants de la médication dans le vitre pendant les six premiers mois (formulation de 6,9 mg) et pendant 12 mois pour la formulation à 13 mg. Cet implant semble être bien toléré dans les yeux de lapin (Hu et al., 2008) (97).

Une phase clinique dite phase I d'étude clinique est actuellement mise en œuvre pour analyser la sécurité de ce système d'injection dans les cas d'œdème maculaire cystoïde.

3. Inhibiteurs du VEGF

Dans la séquence physiopathologique des événements qui entraînent l'apparition d'un OMD, l'hyperglycémie chronique induit un dommage oxydatif endothélial et une réponse inflammatoire (Gardner et al., 2002) (98). La surexpression obtenue d'un nombre de

facteurs de croissance tels que VEGF, insulin-like growth factor 1, angiopoietin 1 et 2, stromal-derived factor 1, fibroblast growth factor 2, et tumeur necrosis facteur alpha, entraînent tous une alteration de la barriere hemato-rétinienne dans les zones d'ischémie rétinienne (Grant et al., 2004) (99).

Ainsi des agents anti-VEGF, agissant sur un stimulus précis d'alteration de la barriere hemoretinienne, ont été analyses pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique.

• Pégaptanib

Le sodium de pegaptanib (Macugen, Eyetech Pfizer) est un aptamer anti-VEGF, une petite fraction d'ARN qui se lie et bloque les effets de l'isoforme VEGF165. Cette médication a été approuvée par la FDA et par l'European Medicines Agency Evaluation (EMA) pour le traitement de la DMLA. Il a été récemment étudié dans une étude de phase II sur l'œdème maculaire diabétique.

L'étude Macugene pour la retinopathie diabétique a été une étude de phase II comparant l'utilisation de trois doses différentes de pegaptanib (0,3, 1, ou 3 mg) avec une injection sham. Elle a évalué trois injections, séparées de 6 semaines et suivies par des injections ultérieures à des intervalles de 6 semaines à la discrétion de l'investigateur. Les patients assignés au groupe pegaptanib ont un résultat meilleur en termes d'acuité visuelle (34 versus 10 % d'augmentation de gain d'acuité visuelle de 10 lettres ; $p = 0,003$), et en termes d'épaisseur rétinienne (68 versus 4 μm de diminution ; $p = 0,02$), et ont ainsi diminué la nécessité de photocoagulation au laser, focale ou disséminée, comparé au groupe d'observation sham (Cunningham et al., 2005) (100).*

Cette tendance était continue mais n'était pas statistiquement significative au bout de 36 semaines. Une étude multicentrique de phase III est actuellement en cours de recrutement pour évaluer la sécurité et l'efficacité du sodium de pegaptanib dans les yeux porteurs d'œdème maculaire diabétique (NCT00605280).

• *Ranibizumab*

Le ranibizumab (LucentisR, Genentech) est un fragment humanisé d'antigène anti-VEGF. Il est actuellement utilisé pour le traitement de la DMLA exsudative et a été approuvé par la FDA et par la EMEA.

Le ranibizumab a mis en évidence une efficacité à court terme contre l'œdème maculaire diabétique dans une série d'études randomisées et non randomisées.

Dans une étude pilote, dix cas d'œdème maculaire diabétique ont été traités avec 5 injections de ranibizumab à 0,5 mg au départ puis aux mois 1, 2, 4 et 6 avec une amélioration moyenne d'acuité visuelle de 12,3 lettres au 7^e mois ($p = 0,005$) (Nguyen et al., 2006) (101).

La diminution moyenne d'épaisseur centrale en OCT est de 246 μm à la fin de la période de surveillance ($p = 0,005$) (Nguyen et al., 2006) (101).

L'étude de ranibizumab pour l'œdème maculaire diabétique (READ) a été une étude open label de phase I/II d'évaluation sur 20 yeux injectés avec ranibizumab à 0,5 mg au départ puis aux mois 1, 2, 4 et 6.

Une année après l'injection initiale, les yeux traités ont mis en évidence un gain moyen de 7 lettres depuis le départ et une diminution de 77 % de l'épaississement anormal de la rétine sur les examens en OCT (Shah et al., 2006) (102).

Une deuxième étude appelée Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes 2 (READ-2) est une étude de phase II d'étude clinique randomisée concernant 126 patients. Les patients ont été randomisés pour recevoir le ranibizumab pendant 6 mois, ou la photocoagulation seulement, ou le ranibizumab pendant 6 mois associé à la photocoagulation. Au 6^e mois, la moyenne de modification de l'acuité visuelle a été + 7 lettres dans les yeux traités par le ranibizumab, -1 lettre dans les yeux traités par photocoagulation, et + 4 lettres dans les yeux traités par photocoagulation et ranibizumab (Nguyen et al., 2008) (103).

Une étude de phase II intitulée Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema With Center Involvement (étude RESOLVE) a mis en évidence les effets du ranibizumab administré avec un régime de retraitement guidé par l'acuité visuelle et la réponse en OCT à ce traitement.

Cette étude a inclus 151 patients avec une épaisseur maculaire centrale de 300 μm ou plus et un score d'acuité visuelle corrigée situé entre 39 et 73. Les yeux ont été randomisés pour recevoir 3 injections mensuelles avec soit 0,3 soit 0,5 mg de ranibizumab ou de placebo (groupe sham).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Après les trois injections initiales, le traitement a été administré sur une base « pro re nata ou PRN ». Si la régression de l'œdème restait incomplète, la dose de ranibizumab a été doublée après un mois. Une photocoagulation, après 3 injections, a été proposée chaque fois que nécessaire. Au 12^e mois, le groupe de ranibizumab (n = 102) a obtenu une amélioration de 10,2 lettres comparé au groupe sham qui a perdu en moyenne 1 lettre (p < 0,001). L'épaisseur rétinienne centrale moyenne a diminué de 200 µm dans le groupe ranibizumab comparé à 40 µm dans le groupe sham (Massin et al., 2008) (104).

Une étude de phase III sur l'efficacité et la sécurité de ranibizumab chez les patients avec une baisse d'acuité visuelle liée à l'œdème maculaire diabétique (étude RESTORE) est actuellement en cours pour analyser les effets du ranibizumab (0,5 mg) comme traitement associé ou en monothérapie par rapport au traitement laser, après 12 mois de traitement chez les patients présentant une baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (NCT00687804).

Deux études supplémentaires de phase III contrôlées et randomisées avec injection de ranibizumab chez les patients avec un œdème maculaire cliniquement significatif et une altération du centre de la macula et lié au diabète (étude RISE) (NCT00473330) et une autre étude d'injection de ranibizumab chez les sujets avec œdème maculaire cliniquement significatif sont actuellement à la phase de recrutement (RIDE) (NCT00473382).

Des études de thérapie combinées sont actuellement aussi en cours pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Une étude de phase III de DRCR.net évalue actuellement les injections intravitreennes de ranibizumab ou de triamcinolone en combinaison avec la photocoagulation au laser pour l'œdème maculaire diabétique (NCT00444600).

• Bevacizumab (AvastinR ; Genentech)

Il s'agit d'un anticorps humanisé contre le VEGF. Il est largement utilisé en « off-label » dans le traitement de la DMLA exsudative. Il a été approuvé pour le traitement du cancer métastatique. Une étude randomisée de phase II du DRCR.net évalue à court terme l'efficacité et de l'injection intravitreenne de bevacizumab et a démontré une action bénéfique que dans l'œdème maculaire diabétique (Scott et al., 2007) (105).

Une étude clinique randomisée contrôlée contre placebo compare l'efficacité de 3 injections intravitreennes de bevacizumab isolées ou combinées avec injection intravitreenne de triamcinolone dès la première injection contre le groupe d'injection de contrôle ou sham. Un total de 115 yeux a été assigné d'une manière randomisée à un de ces trois groupes (bevacizumab isolé, bevacizumab combiné avec des intravitreennes de triamcinolone, ou groupe sham).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

L'épaisseur maculaire centrale rétinienne a diminué d'une manière significative dans les deux groupes de traitement. A la 24^e semaine, la réduction de l'épaisseur rétinienne a été jusqu'à 95,7 µm dans le groupe de bevacizumab, de 92,1 µm dans le groupe de traitement combiné comparé avec une augmentation moyenne de 34,9 µm dans le groupe contrôle.

Un progrès significatif d'acuité visuelle a été noté par comparaison avec le groupe sham (monothérapie : $p = 0,01$; traitement combiné : $p = 0,006$).

L'addition d'un stéroïde dans cette étude n'a pas d'effet significatif sur l'épaisseur rétinienne mais entraîne une amélioration avec un progrès d'acuité visuelle précoce (Ahmadiéh et al., 2008) (106). Des résultats similaires ont aussi été observés dans une autre étude randomisée (Soheilian et al., 2009) (107).

L'étude d'injections d'acétate de triamcinolone intravitréennes versus bevacizumab intravitréennes pour les œdèmes maculaires diabétiques réfractaires (IBEME) a été une étude comparant les résultats morphologiques et fonctionnels dans une série de 28 patients traités par une injection unique soit de bevacizumab, soit de triamcinolone dans l'OMD. L'épaisseur maculaire centrale est réduite de manière significative dans le groupe triamcinolone comparé au groupe bevacizumab aux 4, 8, 12 et 24 semaines.

L'acuité visuelle a été significativement meilleure dans le groupe triamcinolone à la 8 et 12^e semaines.

Une augmentation significative de pression intra-oculaire a été observée seulement dans le groupe triamcinolone à la 4^e semaine (Paccola et al., 2008) (108).

Une phase III d'étude contrôlée, randomisée de bevacizumab intravitréen seul ou en combinaison avec triamcinolone et photocoagulation laser est actuellement en cours de recrutement (NCT00737971, NCT00682539, NCT00545870, CT00370669).

C - Vitrectomie pharmacologique

L'interface vitreo-rétinienne joue un rôle important dans la pathogenèse de nombreuses affections rétiniennes et en particulier dans l'œdème maculaire diabétique. En l'absence de décollement postérieur du vitre, le cortex vitréen reste adhérent à la couche limitante interne de la rétine interne.

Cette jonction pourrait participer à la physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique. Un traitement chirurgical de l'œdème maculaire diabétique a souvent pour but de séparer la hyaloïde postérieure de la limitante interne (Gandorfer et al., 2002) (109).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

De nombreux auteurs ont proposé des méthodes enzymatiques et non enzymatiques pour séparer cette adhésion vitreo-rétinienne et pour liquéfier le vitre central, à titre de thérapeutique additionnelle à la chirurgie vitreo-rétinienne et comme méthode pour faire disparaître les tractions vitreennes ou faire disparaître les opacités vitreennes (Trese, 2000 ; Hermel et Schrage, 2007) (110, 111).

Des manipulations enzymatiques du vitre pourraient potentiellement faire disparaître cette traction vitreo-rétinienne et modifier les niveaux d'oxygène et de cytokines dans la cavité vitreenne (Stefansson et Loftsson, 2006 ; Quiram et al., 2007) (112, 113).

La vitreolyse a été proposée en utilisant l'hyaluronidase (Vitrase, ISTA Pharmaceuticals). Cette thérapeutique n'entraîne pas d'effet toxique et semble être efficace et prometteuse pour la disparition des hémorragies du vitre et le traitement des décollements de rétine (Kuppermann et al., 2005 ; Kuppermann et al., 2005) (114, 115).*

D'autres enzymes potentiels peuvent permettre un traitement non chirurgical de l'œdème maculaire diabétique en utilisant plasmine et microplasmine (ThomboGenics NV, Leuven, Belgique), une forme fractionnée d'une plasmine humaine (Trese, 2000 ; Sakuma et al., 2005) (110, 116).

D - Autres médicaments

De nouvelles interventions thérapeutiques et prophylactiques pour la rétinopathie diabétique sont actuellement étudiées à la fois par voie systémique ou par voie intraoculaire. Des thérapeutiques oculaires comportent des inhibiteurs des MMP et des inducteurs du PEDF comme une alternative pour moduler les facteurs de croissance et les stéroïdes.

L'infliximab est un anticorps dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha. Il a été utilisé par voie intraveineuse pour le traitement des infections inflammatoires générales et a été évalué pour le traitement des uvéites dans un grand nombre d'études cliniques (Lindstedt et al., 2005 ; Theodossiadis et al., 2007) (117, 118). L'administration intravitréenne directe a été étudiée dans un modèle de lapin et s'est avérée efficace à une dose qui va jusqu'à 1,7 mg (Giansanti et al., 2008) (119).

Une étude est actuellement en train de recruter des participants pour évaluer la sécurité et la tolérance de l'infliximab intravitréenne chez des sujets humains porteurs d'un œdème maculaire diabétique réfractaire ou d'une néovascularisation choroïdienne (NCT00695682). PF-04523655 est un ARN capable d'interférer avec l'expression de RTP-801 gene à travers une voie d'interférence d'ARN. Dans des modèles précliniques, l'inhibition du gene RTP-801 a produit une augmentation de perméabilité vasculaire et une inhibition de neo-vaisseaux. Une étude de phase II a été mise en œuvre pour analyser la sécurité et l'efficacité de PF 04523655 dans l'œdème maculaire diabétique (NCT00701181).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Le bevasiranib est un autre ARN capable d'entraîner le silence du gène VEGF. L'étude RNAI Assessment of Bevasiranib dans l'œdème maculaire diabétique (ou étude RACE) a été une étude de phase II, pilote, d'analyse de sécurité et d'efficacité primitive du bevasiranib chez les patients porteurs d'œdème maculaire diabétique. Cette étude randomisée a étudié trois niveaux de dose de bevasiranib et a montré une diminution de l'épaisseur maculaire entre la 8^e et la 12^e semaines (New and Indevelopment Treatments For Diabetic Macular Edema, 2009) (120).

VEGF-Trap est une protéine de fusion de diverses portions de récepteurs de VEGF 1 et 2 et d'une IgG humaine. Cette molécule se lie à tous les isoformes de VEGF et a été étudiée dans une étude de phase I qui a montré un bon profil de sécurité et des résultats d'efficacité encourageants (Do et al., 2009) (121). Quatre des cinq patients ont eu une amélioration de l'acuité visuelle de 6 à 10 lettres à la 4^e semaine après l'injection, avec une diminution moyenne d'épaisseur rétinienne centrale de 115 µm. Une étude de phase II est actuellement en cours de recrutement de patients (NCT00789477).

Sirolimus est une drogue immunosuppressive approuvée pour son utilisation systémique dans la transplantation rénale. Cette médication est capable d'inhiber la rapamycine. Elle peut être injectée soit par voie sous-conjonctivale, soit par voie intravitréenne et a mis en évidence des résultats intermédiaires d'une étude de phase I chez les patients avec un œdème maculaire diabétique.

Les résultats de cette étude prospective de 50 patients ont démontré que sirolimus était bien tolérée et sans danger à toutes les doses testées avec deux routes différentes d'administration (Macusight announces positive results, 2009) (122).

Une phase II randomisée pour étudier la sécurité et l'efficacité de la voie sous-conjonctive de sirolimus chez les patients avec OMD est actuellement en cours de recrutements de patients (NCT00656643).

Les MMPS sont des peptidases endogènes qui dégradent les éléments extracellulaires de la matrice permettant les migrations endothéliales. L'inhibition intraoculaire des MMP a été étudiée chez des animaux. L'injection intravitréenne de prinomastat a été démontrée comme efficace et sans danger sur des modèles animaux de mélanomes uvéaux et de vitreo-rétinopathie proliférante post-traumatique (Ozerdem et al., 2000) (123).

PEDF est un inhibiteur endogène de l'angiogenèse et son niveau est directement corrélé avec les concentrations d'oxygène de modèles expérimentaux animaux (Gao et al., 2001) (124).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Dans un modèle murin de rétinopathie angiogénique, l'administration de PEDF a mis en évidence l'inhibition complète de l'anomalie vasculaire rétinienne (Stellmach et al., 2001 ; Duh et al., 2002) (125, 126). Ces résultats suggèrent que PEDF peut être utilisée pour une intervention pharmacologique dans la rétinopathie diabétique. Cependant, des niveaux élevés de concentration de PEDF ont été mis en évidence chez des patients porteurs d'une rétinopathie diabétique proliférante active (Duh et al., 2004) (127). Les relations entre les concentrations vitreennes de VEGF et de PEDF et l'importance de leur proportion dans le développement de l'œdème maculaire diabétique doivent encore être analysées. Une technologie avec des cellules encapsulées constitue une nouvelle modalité de traitement développée par Neurotech (Lincoln, RI, États-Unis) qui comporte l'implantation dans la cavité vitreuse d'une capsule de polymère semi-perméable. Cette petite capsule contient des cellules qui ont été génétiquement modifiées pour produire des protéines ou des peptides désirés. La structure de cette membrane va permettre l'afflux d'oxygène et de nutriments tout en garantissant un privilège immunologique. Cette technologie de cellules encapsulées peut aussi être utilisée pour sécréter des facteurs anti-angiogéniques ou anti-inflammatoires. Cette technologie est actuellement étudiée dans des études cliniques de phase II et, en particulier, chez des patients porteurs d'un profil d'atrophie géographique ou de rétinite pigmentaire.

XI - Traitements chirurgicaux

A - Photocoagulation

De multiples études ont mis en évidence l'effet bénéfique de la photocoagulation au laser sur l'OMD et ce traitement reste le traitement standard.

L'étude ETDRS, qui a identifié l'œdème maculaire comme sujet de l'étude, a fourni les recommandations les plus générales pour le traitement des patients atteints d'OMD et constitue le meilleur support pour le bénéfice thérapeutique de la photocoagulation.

Dans l'étude ETDRS, une photocoagulation au laser, focale ou par grid, de l'œil porteur d'un œdème atteignant ou menaçant la fovea, a obtenu une diminution de risque sur 3 ans, une baisse modérée d'acuité visuelle (définie comme une perte \geq à 15 lettres) pour approximativement 50 % des patients, contre 24 % dans le groupe contrôle et 12 % dans le groupe laser seul (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985) (3).

L'approche clinique et thérapeutique de l'OMD est de ce fait, largement basée sur les travaux de cette étude ETDRS. Cependant, la photocoagulation au laser n'entraîne une amélioration visuelle que chez une minorité de patients. Dans la majorité des cas, le but du traitement laser est de stabiliser l'acuité visuelle : les patients doivent être bien prévenus de ce fait au moment de la décision thérapeutique.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique
De plus, le pronostic visuel et fonctionnel dans le sous-groupe de patients présentant un OMD diffus reste relativement réservé et, dans ce cas, l'œdème maculaire est souvent réfractaire à de multiples tentatives thérapeutiques. L'arrivée de nouvelles modalités d'imagerie a remis en question le problème de l'œdème maculaire cliniquement significatif analysé au biomicroscope. Dans l'étude ETDRS, le diagnostic de l'œdème maculaire était basé sur l'examen clinique sans tenir compte de l'acuité visuelle.

L'angiographie de la fluoresceine est utilisée seulement pour aider le traitement laser direct. Récemment, l'utilisation de l'angiographie et de l'OCT a été le plus souvent effectuée et considérée comme un moyen objectif de mesurer l'épaisseur rétinienne et les autres aspects de lésions associées à l'OMD. L'étude par l'OCT standard de l'œdème maculaire a été adoptée dans de nombreuses études multicentriques apportant la preuve d'être bien corrélée avec les aspects de la biomicroscopie du fond de l'œil (Strom, 2002) (31).

Des études encore plus récentes ont mis en évidence une bonne corrélation entre l'OCT et l'angiographie à la fluoresceine chez les patients avec un œdème maculaire cliniquement significatif, avec une meilleure sensibilité de l'OCT pour détecter les stades les plus précoces d'œdème maculaire (Kang, 2004 ; Jittpoonkuson et al., 2009) (7, 128).

L'association des données de l'angiographie à la fluoresceine et de l'OCT peut être particulièrement futile pour analyser la pathogénie de l'œdème, pour le diagnostic et pour améliorer le traitement le plus précoce, à chaque fois que cela est nécessaire et éviter une baisse d'acuité visuelle.

Il reste encore à évaluer sur des études longitudinales si un traitement particulièrement précoce, décidé sur l'angiographie et sur l'OCT, a aussi un pronostic visuel favorable au long cours.

1 - Mécanisme d'action de la photocoagulation au laser

Les mécanismes spécifiques de l'action de la photocoagulation au laser dans l'OMD restent encore relativement mal précisés. Les pigments qui participent à l'absorption de la lumière au cours de la photocoagulation au laser sont le pigment xanthophylle (localisé dans les couches plexiformes interne et externe), la mélanine (localisée dans les cellules de l'EP et dans les melanocytes choroïdiens), ainsi que l'hémoglobine (localisée dans les vaisseaux rétiens et choroïdiens).

L'effet initial du traitement laser est un effet thermique, essentiellement au niveau de l'épithélium pigmentaire. Cependant, une altération associée sur la choriocapillaire adjacente et sur les couches rétiennes externes et, en particulier, les photorécepteurs, survient habituellement comme conséquence de la transmission de chaleur.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Certains investigateurs ont suggere que le laser sur l'epithelium pigmentaire induit a la fois un remodelage anatomique et une restauration fonctionnelle.

La photocoagulation au laser pourrait restaurer la barriere de l'epithelium pigmentaire par proliferation cellulaire et induction de la production de cytokines qui sont antagonistes de l'effet de permeabilisation lie au VEGF (Guyer et al., 1992 ; Han et al., 1992 ; Gottfredsdottir et al., 1993 ; Xiao et al., 1999 ; Ogata et al., 2001) (136, 140).

En depit d'avantages theoriques de certaines longueurs d'ondes par rapport a d'autres, de nombreuses etudes ont montre une effifficacite similaire pour toutes les longueurs d'ondes (jaune, vert, rouge, infrarouge) qui ont ete successivement utilisees dans le traitement de l'OMD.

2 - Indications de la photocoagulation au laser

Une notion indispensable pour l'indication de photocoagulation au laser est la presence d'un oedeme maculaire diabetique essentiellement rétino-vasculaire.

Quand la cause de l'œdeme maculaire est de type tractionnel (membrane epiretinale, retraction, ou hyaloide posterieure adherente) il n'y a pas d'indication prouvee pour un traitement laser.

Bien souvent, dans de tels cas, la photocoagulation au laser est meme, au contraire, contreindiquee puisque le traitement pourrait aggraver la composante tractionnelle.

L'analyse des angiographies a la fluoresceine a la phase precoce et a la phase tardive de la sequence fournit des informations sur la nature de l'œdeme et sur son mecanisme probable.

L'œdème maculaire diabétique, à prédominance rétino-vasculaire :

Est typiquement caracterise par une correspondance exacte entre les anomalies microvasculaires bien visibles au stade precoce de l'angiographie et les diffusions de colorant bien visibles au stade tardif de la sequence angiographique. Au contraire, l'examen biomicroscopique, meme tres precis, permet certes de reconnaitre la presence d'un epaississement retinien, mais permet seulement occasionnellement, de defifinir la cause exacte de l'œdeme maculaire (essentiellement oedeme focal avec une couronne d'exsudats, lipidiques, circines).

L'angiographie à la fluorescéine

Est actuellement la methode de diagnostic la plus fifiable pour identififi er l'œdeme maculaire diabetique retino-vasculaire et apparait indispensable pour le traitement precoce et efficace par photocoagulation au laser.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

De plus, l'angiographie à la fluoresceine permet d'identifier la présence et la sévérité d'une ischémie vasculaire qui, si elle devient extensive, contre-indique la photocoagulation au laser.

Le traitement laser

Est plus efficace lorsqu'il est entrepris dès la baisse d'acuité visuelle initiale, c'est-à-dire que le traitement devrait être initié aussitôt que l'œdème maculaire cliniquement significatif a été détecté (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985 ; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1995) (3, 141).

Lorsque le traitement est décidé, les risques et les bénéfices de cette photocoagulation au laser devraient être évoqués avec le patient. Les patients doivent être informés que le but de cette thérapeutique est de stabiliser la vision et de prévenir toute baisse d'acuité visuelle ultérieure. Il faut aussi les informer que toute amélioration de l'acuité visuelle, bien que possible, reste cependant relativement rare.

Chez les patients qui n'ont pas de symptômes et conservent une excellente acuité visuelle (20/20), il est possible de retarder le traitement laser focal et de prévoir cependant des rendez-vous de surveillance relativement rapprochés (tous les 2 à 4 mois).

Dans de tels cas, l'évaluation de la proximité des exsudats par rapport au centre de la fovea, l'état du deuxième œil, l'existence d'une cataracte à opérer et la présence de rétinopathie présentant des signes de haut risque débutants permettent de guider la décision thérapeutique. Chez les patients qui ont une acuité visuelle excellente, le traitement peut être retardé même en présence d'œdème maculaire s'il n'y a pas d'atteinte foveolaire centrale directe.

Les examens répétés et documentés (photos de fond d'œil en paires stéréoscopiques) permettant de faire des comparaisons régulières vont révéler l'éventuelle progression de l'œdème vers le centre, mais ces examens doivent être particulièrement attentifs. Les patients doivent bénéficier d'une indication de traitement, en particulier si les lésions accessibles au traitement sont localisées à 500 µm, à distance du centre de la macula.

Lorsqu'une photocoagulation panretinienne est nécessaire en raison d'une rétinopathie diabétique non proliférante ou d'une rétinopathie diabétique proliférante à risque faible, dans des yeux porteurs d'un œdème maculaire, il est sans doute préférable de réaliser d'abord la photocoagulation focale avant la photocoagulation panretinienne, en débutant le traitement dans les régions inférieures et nasales. Il a été prouvé que la photocoagulation panretinienne, telle que suggérée par l'ETDRS, peut entraîner une accentuation de l'œdème maculaire.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Cependant, la photocoagulation panretinienne et la photocoagulation focale au laser doivent être pratiquées d'une manière concomitante, dans les cas d'œdème maculaire cliniquement significatif ou dans les cas de rétinopathie diabétique proliférante à haut risque (c'est-à-dire lorsqu'il existe une néovascularisation rétinienne ou prépapillaire extensive ou lorsqu'il existe des hémorragies vitreennes ou prerétiniennes récentes).

Les examens de surveillance pour les patients porteurs d'un œdème maculaire cliniquement significatif doivent être organisés tous les 3-4 mois après traitement laser. Des retraitements jusqu'à 300 µm (sauf s'il existe des zones péri-fovéales d'exclusion capillaire) ou incluant la zone avasculaire centrale, peuvent être envisagés si l'œdème maculaire persiste ou récidive.

Une surveillance très étroite, au moins tous les 3 ou 4 mois, doit être envisagée et le retraitement ne sera différé que si l'acuité visuelle s'est améliorée ou s'il y a une diminution objective de l'épaisseur rétinienne.

3 - Procédures thérapeutiques

Même si les principes de la photocoagulation maculaire au laser ont été établis depuis plus de vingt ans, les recommandations ETDRS constituent toujours la base essentielle des recommandations pour le traitement actuel. Les techniques de photocoagulation au laser pour l'OMD peuvent traditionnellement être classées comme traitement focal ou traitement par grid (fig. 9).

La stratégie du traitement dite ETDRS comporte le traitement de zones limitées précises de micro-anevrismes donnant lieu à des diffusions et considérées comme pouvant entraîner un épaississement de la rétine ou l'apparition d'exsudats lipidiques. Ce traitement est alors une photocoagulation focale.

La technique dite de « grid laser » a été appliquée pour traiter des zones de diffusion étendues, mal délimitées et comportant des micro-anevrismes, des anomalies

microvasculaires intrarétiniennes, des segments capillaires donnant lieu à diffusions et des territoires de non-perfusion.

Ces deux techniques ont été habituellement entreprises après dilatation pupillaire et sous anesthésie topique au biomicroscope et avec un verre de contact.

B - Traitement laser focal

Le protocole ETDRS nécessite un traitement direct de tous les points définis de diffusion, localisés entre 500 et 3 000 μm à partir du centre de la macula.

Au cours de la session initiale, les lésions localisées entre 300 et 500 μm à partir du centre de la macula peuvent être traitées d'une manière optionnelle si l'acuité visuelle est de 20/40e ou moins et si le traitement ne va pas détruire le reste du réseau capillaire périfovéal.

Le traitement initial nécessite un blanchissement des micro-anevrismes, des spots de 50 à 100 μm et d'une durée de 0,1 seconde. Des brûlures focales répétées sont appliquées, si nécessaire, pour obtenir l'effet désiré, en particulier si les micro-anevrismes sont de plus de 40 μm . Un retraitement est nécessaire si l'œdème maculaire persiste ou si les critères ne sont pas réunis.

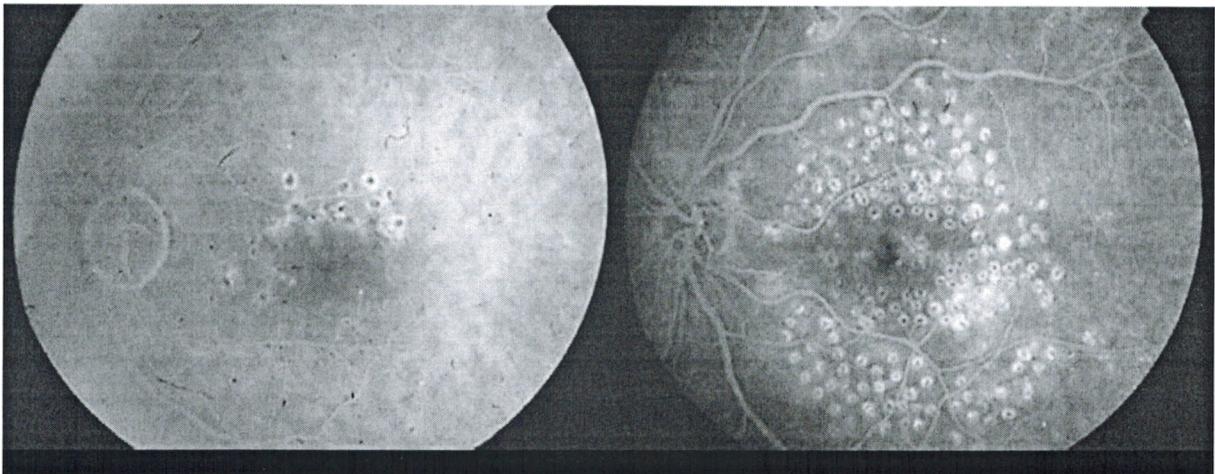


Fig. 9 – Exemple de techniques de traitement par photocoagulation au laser.

A gauche : laser focal.

A droite : laser en grid.

Des groupes de micro-anevrismes peuvent être traités avec des spots plus larges et plus confluent (200 à 500 μm), si les lésions ne sont pas localisées dans les 700 μm à partir du centre de la macula. Un traitement complémentaire est recommandé si, quatre mois après le traitement initial, un œdème maculaire cliniquement significatif résiduel et des lésions accessibles à un traitement sont visibles à l'examen. L'intervalle entre les sessions laser devrait être environ de 4 mois au moins.

Traitement focal : recommandations pratiques

La stratégie de photocoagulation au laser pour l'œdème maculaire a changé et a évolué au cours des années dans le but de maintenir de bons résultats et de réduire les complications éventuelles.

Il existe une certaine tendance à utiliser des dimensions du spot plus importantes avec des durées d'exposition plus longues mais une énergie plus basse. La plupart des spécialistes rétiniens ne traitent pas directement les micro-anevrismes comme suggère dans l'étude ETDRS puisque le « blanchissement » ou « l'opacification » des micro-anevrismes n'est pas nécessaire et nécessiterait une énergie relativement élevée. Des spots de faible intensité et de petites dimensions (100 à 200 µm de diamètre) sur les anevrismes donnant lieu à diffusion dans la région maculaire (500 à 3 000 µm à partir du centre de la macula mais pas dans les 500 µm autour de la papille) avec une exposition relativement longue de 0,1 à 0,3 seconde sont préférables si les patients ont une bonne compliance et une bonne immobilité (tableau III).

Les caractéristiques initiales de puissance varient en fonction de l'opacité des médias, du degré de pigmentation du fond d'œil et du type de longueur d'onde employé. La longueur d'onde laser (jaune ou vert) qui a une grande affinité pour l'hémoglobine sera préférée.

Les radiations rouges et infrarouges du laser peuvent être utiles en cas de cataracte ; des radiations bleues et bleu-vert ne devraient pas être employées en raison de leur risque pour la membrane limitante interne et du risque d'absorption par le pigment xanthophylle maculaire.

L'utilisation du rouge krypton ou des lasers à diodes infrarouges a été recommandée pour employer des énergies basses et des expositions de temps plus longues. En cas de laser diodes infrarouges, le blanchissement rétinien est relativement difficile à voir ou n'apparaît que lorsqu'il existe un haut risque de déchirure de la membrane de Bruch.

En dehors de la sélection de la longueur d'onde, la puissance devrait être très progressivement augmentée, de 10 à 20 mW, jusqu'à ce que les effets souhaités soient obtenus.

Le blanchissement des microanevrismes n'est pas nécessaire mais il faudrait obtenir au minimum un discret blanchissement grisâtre au niveau de chaque micro-anevrisme.

Les durées d'exposition devraient être aussi longues que possible pour obtenir l'effet désiré sauf si la cible est paracentrale. Dans ce cas, des expositions de durée plus limitée sont préférables.

L'OCT de l'oedeme maculaire diabétique

Il est souhaitable d'éviter de faire un traitement extensif qui entraîne évidemment et ultérieurement de larges plages d'atrophies chorioretiniennes et donc des scotomes juxtacentraux.

Ainsi que cela a été établi par l'ETDRS, le traitement focal initial ne devrait pas être appliqué sur des lésions localisées dans les 300 à 500 µm à partir du centre de la zone avasculaire centrale.

Tableau III – Paramètres pour photocoagulation focale.

Diamètre du spot	100-200 µm
Durée d'exposition	0,1-0,3 seconde
Modification de couleur du micro-anevrisme	Blanchissement ou opacification du micro-anevrisme ne sont pas nécessaires mais obtient un changement de couleur blanchâtre.
Augmentation de puissance	10-20 mW

Tableau IV – Paramètres de la photocoagulation en grid.

Dimension du spot	100-200 µm
Durée d'exposition	0,1-0,3 seconde
Intensité de la brûlure	Blanchissement modéré à la limite de visibilité
Augmentation de puissance	10-20 mW
Espacement des spots	Au moins un espace de spot entre chaque spot réalisé

Le traitement ne doit être appliqué dans les 500 µm que si, au bout de quatre mois de surveillance, l'épaississement rétinien persistait, si de tels traitements ne vont pas détruire le réseau capillaire périfoveal et surtout si l'acuité visuelle est inférieure à 20/40e.

Dans le cas de micro-anevrismes très nombreux, qui nécessiteraient la destruction de zones très étendues de la rétine avec le risque de confluence ultérieure de cicatrices laser, il est souhaitable de pratiquer plutôt un traitement en grid.

1 - Grid laser traitement

Dans l'ETDRS, la stratégie dite « grid laser » pour l'oedeme maculaire diffus, consiste en des spots de 50 à 200 µm de diamètre avec une durée d'exposition de 0,1 seconde et une intensité plus légère que celle nécessitée pour la photocoagulation panretinienne, tout en plaçant chaque impact séparé par le diamètre d'un autre impact.

Les spots laser ne doivent pas être placés dans l'aire du faisceau papillomaculaire ni dans les 500 µm à partir du bord de la papille et du centre de la macula.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Les critères de retraitement sont les mêmes que pour le laser focal : un traitement ultérieur est souhaitable en cas d'œdème maculaire cliniquement significatif, résiduel ou au cours des examens successifs à des intervalles de 4 mois.

2 - Grid laser Photocoagulation : recommandations pratiques

Dans la technique en grid, une série de spots non confluent (100 à 200 µm de diamètre avec un espace entre chaque impact) doivent être placés dans toute la zone de diffusion et ou dans

les zones de non-perfusion capillaire, entraînant à chaque fois des taches grisâtres (tableau IV).

Trois à quatre cercles concentriques de spots en anneaux sont habituellement utilisés. La grille est centrée sur la ZAC et s'étend jusqu'à deux diamètres papillaires ou jusqu'au bord de la panphoto coagulation préexistante, incluant aussi si le faisceau interpapillomaculaire (mais pas la limite de 500 µm du bord de la papille).

La puissance laser est plus faible que celle employée pour le traitement focal puisque le but de cette grid photocoagulation est d'obtenir des blanchissements à la limite de visibilité, au niveau de la rétine et de l'épithélium pigmentaire.

Puisque le degré de l'épaississement rétinien peut varier au cours de l'évolution de l'œdème maculaire diffus, les paramètres de photocoagulation doivent aussi être modifiés à de nombreuses reprises et au cours de chaque session, nécessitant évidemment des puissances un peu plus élevées dans les zones les plus infiltrées par l'œdème.

De ce fait, il est souhaitable de débuter le traitement laser dans des zones de faible épaississement et de procéder progressivement vers les zones plus épaisses en augmentant progressivement la puissance par accroissement de 10 mW.

Une attention toute particulière doit être prise pour traiter les hémorragies intrarétiniennes particulièrement si l'on emploie des longueurs d'onde vertes ou jaunes, puisque leur absorption par les couches internes de la rétine peut altérer la membrane limitante interne et la couche des fibres optiques. Dans de tels cas, les longueurs d'ondes rouges ou infrarouges doivent être utilisées. Chez quelques patients, du fait de l'augmentation majeure de l'épaississement rétinien, il peut être difficile de préciser la localisation exacte des bords de la zone avasculaire centrale.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Dans ces cas, il est rationnel de commencer avec un traitement conservateur. Après la photocoagulation initiale, les diffusions et l'œdème vont regresser partiellement permettant une meilleure définition de la zone avasculaire centrale et permettant de définir les limites du traitement.

Dans les cas de traitement bilatéral, il est souhaitable aussi de protéger le raphe médian pour éviter des scotomes paracentraux résiduels.

3 - Photocoagulation dite « en grid modifiée »

En pratique clinique, il est habituel de rencontrer des formes mixtes d'œdème maculaire diabétique dans lesquelles des diffusions focales et des diffusions étendues sont combinées et clairement visibles sur l'angiographie.

Dans de tels cas, l'utilisation d'une technique dite en grid modifiée qui aurait une efficacité comparable à la technique dite ETDRS est souhaitable. Cette technique modifiée a été introduite il y a une quinzaine d'années (Lee et Olk, 1991 ; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987 ; Ferris and Davis, 1999) (64-142- 143). Cette technique consiste initialement en un traitement grid dans les zones de diffusion étendues avec, occasionnellement, un traitement focal dans les zones de diffusion plus localisées situées soit à l'intérieur soit à l'extérieur de cette zone d'œdème diffus.

Le traitement grid va entraîner une amélioration visuelle dans 14,5 % des yeux traités avec une stabilisation dans 60,9 % et une aggravation dans 24,6 % des yeux. La technique de grid modifiée est appliquée sur les zones d'œdème périfovéal, y compris le bord de la zone avasculaire centrale, en utilisant 2 à 3 rangées de spots de 100 µm, placés à 100 µm les uns des autres. Les zones résiduelles d'épaississement rétinien et/ou de non-perfusion capillaire sont alors traitées avec des spots de 150 à 200 µm, placés à 200 µm les uns des autres.

Le but final de ce traitement est d'obtenir des impacts à la limite de visibilité au niveau de la rétine et de l'épithélium pigmentaire. Des diffusions focales associées sont traitées par des spots de 100 à 150 µm pour obtenir des impacts un peu plus denses. En outre, un traitement additionnel est utilisé ou suggéré au bout de 3 à 4 mois surtout en cas d'épaississement rétinien atteignant le centre de la zone avasculaire centrale.

Une approche alternative est la « grid maculaire modérée » (fig. 10). Avec cette technique, des spots de puissance moyenne, largement espacés, de 50 µm, sont appliqués sur l'ensemble de la zone considérée pour le traitement grid y compris les zones de rétine non épaissies et évitant seulement la région centrale de la fovea. Un total de 200 à 300 impacts également disséminés, d'intensité relativement légère, est habituellement utilisé.

L'OCT de l'oedeme maculaire diabétique

Cependant cette technique « modérée » semble être moins efficace que la technique ETDRS modifiée et semble obtenir un progrès d'acuité visuelle modérée et une réduction moins accentuée de l'épaisseur rétinienne comparée aux techniques précédentes (Olk, 1986) (144).

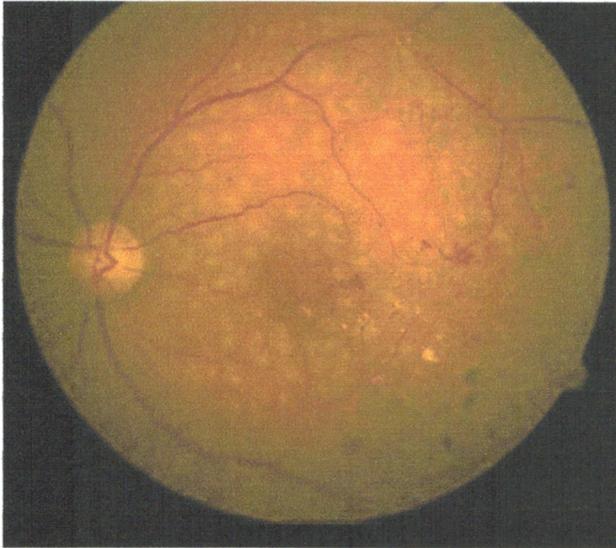


Fig. 10 – Grid maculaire modérée.

4 - Complications de la photocoagulation

Bien qu'efficace, la technique ETDRS nécessite de placer des impacts assez proches du centre de la macula, ce qui comporte bien évidemment un risque de complications. Ces complications peuvent survenir même si elles sont habituellement transitoires et se résorbent spontanément, mais il est nécessaire de prévenir les patients. Des brûlures du stroma de l'iris liées à une mauvaise focalisation du laser sont les incidents les plus fréquents observés au cours de la photocoagulation panrétinienne mais sont rarement observés au cours de la photocoagulation maculaire.

La perception de scotomes paracentraux, symptomatiques, est souvent le résultat de la confluence secondaire de spots placés trop près de la fovea. Cette complication est plus habituelle lorsque les longueurs d'ondes bleu-vert sont utilisées pour le traitement maculaire, du fait de l'absorption de cette longueur d'onde par la couche des fibres optiques.

Une des complications les plus importantes des techniques focales ou en grille entraînant une baisse d'acuité visuelle est la survenue d'un impact foveolaire involontaire.

Ceci peut être évité par une analyse extrêmement précise de la topographie maculaire éventuellement associée à l'angiographie à la fluoresceine qui permet de définir des repères précis de la région foveale. Si l'oedème est massif et si la localisation exacte de la macula reste difficile, il faut utiliser un filtre cobalt bleu sur la lampe de fente qui peut être utile.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

La fovea est alors localisée grâce à l'absorption sélective des rayons bleus par le pigment xanthophylle. Il est aussi possible d'envisager que l'opérateur recherche la fixation du patient sur le rayon laser ; cependant dans les cas d'œdème accentué, ce point de fixation peut ne pas correspondre à la fovea anatomique.

Des opérateurs ayant une expérience encore limitée peuvent aussi être gênés par l'utilisation des lentilles de contact inversant l'image, ce qui nécessite d'avoir préalablement indiqué des repères précis sur la macula avant et pendant le traitement. En cas de mauvaise coopération du patient ou de mouvements oculaires ou lorsque le patient ne comprend pas les explications qui lui sont données, il sera donc souhaitable d'utiliser des durées d'exposition très courtes ou même d'envisager une anesthésie péribulbaire. Il est important aussi d'éviter des impacts trop intenses ou de très courte durée en particulier dans la photocoagulation focale au laser puisque'il existe alors un risque de rupture de la membrane de Bruch ou de néovascularisation choroïdienne iatrogénique (fig. 11).

Dans ce cas, une hémorragie immédiate peut annoncer cette rupture de la membrane de Bruch mais cette rupture est rarement cliniquement perceptible. Une néovascularisation choroïdienne provenant des zones où la membrane de Bruch a été altérée peut se développer entre deux semaines et cinq mois après le traitement (Olk, 1990) (145).

Cette néovascularisation choroïdienne iatrogénique habituellement de type II et sous rétinienne peut être traitée avec succès par photothérapie dynamique et habituellement une simple session de traitement est suffisante pour obtenir la formation d'une cicatrice fibrovasculaire. Il est évidemment aussi possible d'envisager des injections intravitréennes d'anti-VEGF.

Pour réduire le risque de cette complication néovasculaire, il est donc recommandé d'utiliser les intensités les plus basses qui permettent d'arriver à obtenir un spot de couleur blanc grisâtre, un diamètre supérieur à 50 μm et d'éviter des applications répétitives sur un même et unique micro-anevrisme.

Une fibrose épiretinienne est une complication rare du traitement au laser dans la région maculaire et habituellement secondaire à un traitement très intense ou à des traitements directs sur des hémorragies intra-réiniennes.

Une autre complication sérieuse, associée habituellement à un mauvais pronostic visuel, est le développement de fibrose sous-rétinienne (Guyer et al., 1992 ; Han et al., 1992 ; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 2007) (136-137-146).

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Il existe seulement 8 % de cas de fibrose sous rétinienne qui sont directement liés à une photocoagulation au laser focal. Dans ces cas, des bandes de fibrose sous-réiniennes, provenant, de la cicatrice laser, sont visibles suggérant une rupture de la membrane de Bruch secondaire à des impacts de forte intensité.

La plupart des cas sont corrélés avec la présence d'exsudats lipidiques très denses et, en particulier, après la réabsorption de l'œdème maculaire.

Dans ces cas, la fibrose sous-réiniennne provient d'une métaplasie fibreuse de l'épithélium pigmentaire, stimulée par la présence des exsudats. Les facteurs les plus importants pour le développement de cette fibrose sous-réiniennne comportent la présence d'une exsudation très accentuée dans la région maculaire, habituellement comme une plaque d'exsudats lipidiques et une élévation du taux des lipides sériques avant la photocoagulation laser (DRCNN, 2007) (146).

L'étude ETDRS a rapporté la présence de la fibrose sous-réiniennne dans 31 % des patients avec exsudation intense par rapport à 0,05 % des yeux qui ne présentaient pas d'exsudats lipidiques.

L'élargissement de la cicatrice au cours du temps, est une complication qui a été décrite après le traitement en grid pour les œdèmes maculaires diffus chez 5 % à peu près, des cas traités (Lewis et al., 1990) (147).

La cause est habituellement un traitement particulièrement intense qui a entraîné une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire et une atrophie.

Si des impacts lasers de petite taille et très intenses sont appliqués très près du centre de la fovea, l'élargissement de leur cicatrice peut entraîner une perte d'acuité visuelle significative.

La survenue de cette complication après le traitement laser pour l'OMD est bien inférieure à celle observée dans les yeux traités par photocoagulation pour des néovascularisations choroïdiennes.

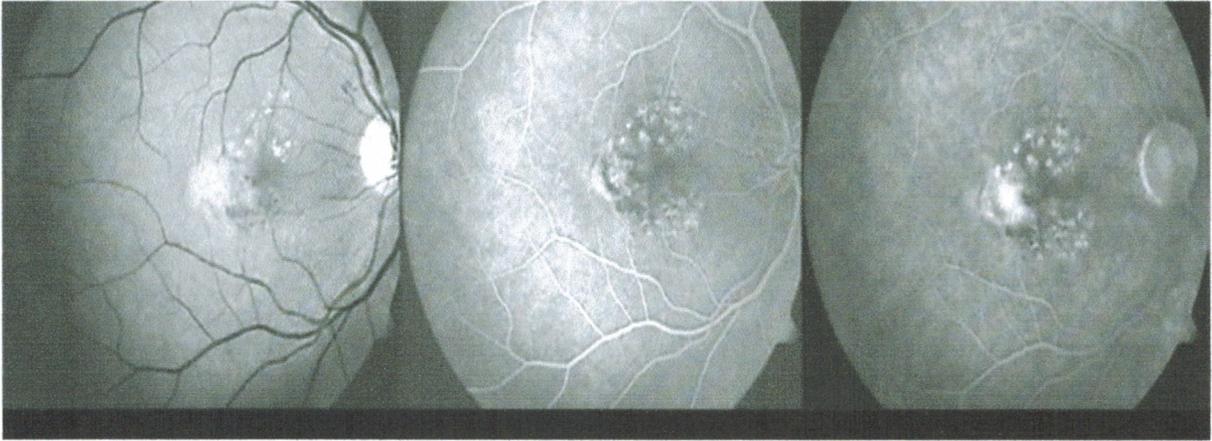


Fig. 11 – Neovascularisation choroidienne iatrogene.

Photo en anerythre (gauche) et angiographies, a la phase precoce (centre) et tardive (droite), revelant la presence de NVC visibles, pre-epitheliaux, qui prennent origine a un point de laser, apres une photocoagulation en « grid » pour OMD.

La tendance actuelle de diminuer l'energie et le diametre des impacts, a aussi reduit la frequence de cette complication (fifi g. 12) (Schatz et al., 1991 ; Fong et al., 1997) (148-149).

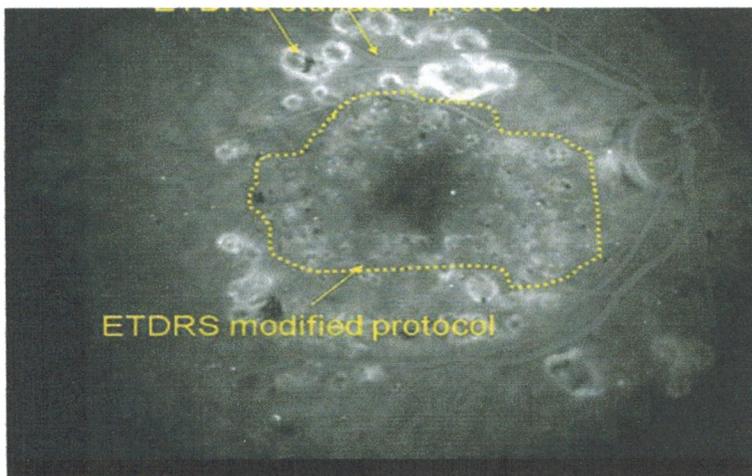


Fig. 12 – Photocoagulation selon le protocole modifi e de l'ETDRS versus protocole standard ETDRS. Differences dans les brulures laser.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Les impacts laser ont été appliqués au-dessus de la région maculaire selon le standard ETDRS, ils apparaissent plus étendus, plus confluent par rapport aux spots qui ont été placés selon la méthode en grid en utilisant des spots de diamètre plus petit et de plus faible intensité.

5 - Progrès dans la photocoagulation laser

a - Photocoagulation modérée ou subliminaire

La photocoagulation au laser est un processus photothermique dans lequel la chaleur est produite par l'absorption de l'énergie laser sur des tissus cibles. Cette modalité de traitement est le traitement standard d'un grand nombre d'affections rétiniennes et choroïdiennes. L'évolution finale de cette photocoagulation est l'apparition d'un blanchissement visible de la rétine qui signe que la rétine elle-même a été altérée par l'effet thermique.

Cette atteinte tissulaire thermique est à l'origine de plusieurs complications potentielles, en particulier une fibrose pré- et sous-rétinienne, une néovascularisation choroïdienne et l'extension progressive de la surface des cicatrices laser.

Un traitement laser modéré ou léger, faiblement invasif, pour l'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif a été comparé à la photocoagulation conventionnelle dans une étude prospective et randomisée (Bandello et al., 2005) (129).

Des niveaux relativement bas d'énergie ont été utilisés pour obtenir des impacts à la limite de visibilité au niveau de l'épithélium pigmentaire.

Cette étude de 29 yeux a suggéré que cette photocoagulation subliminaire est aussi effective que la photocoagulation conventionnelle pour réduire l'épaisseur de la rétine foveale et l'amélioration de l'acuité visuelle. Plus récemment, des irradiations laser subliminaires et non visibles au niveau de la rétine ont été proposées comme une modalité de traitement moins agressive et associée à moins d'effets secondaires et avec le même résultat d'efficacité (Lanzetta et al., 2001) (150).

b - Photocoagulation rétinienne micropulse

Des impacts de photocoagulation subliminaires, non visibles, avec des photocoagulateurs émettant des impacts répétitifs (micropulse) ont été proposés pour diminuer ou minimiser une altération rétinienne non nécessaire.

L'OCT de l'oedeme maculaire diabétique

Dans cette irradiation micropulse, les impacts (pulse envelope) contiennent une serie de tres breves micropulsations. Le train de ces micropulsations a une frequence caracteristique ou un taux de repetition en hertz ainsi qu'un cycle bien connu, le pourcentage de temps pendant lequel le laser est en marche pendant l'enveloppe de temps.

Typiquement, un train de pulsations repetitives, breves et de faible energie est utilise pour localiser l'atteinte par le laser a son niveau minimum pour entrainer une reponse biologique et n'entrainant pas de dommage aux tissus de voisinage. Chaque pulsation induit une elevation de temperature qui diminue tres rapidement dans l'espace entre les pulsations de telle sorte que le gradient thermique sur les structures adjacentes reste au niveau du seuil pour obtenir des alterations visibles.

Ce type de traitement laser ne laisse pas de signes cliniques visibles de l'exposition laser sur les tissus retiniens et de ce fait n'est pas detectable ophthalmoscopiquement (Dorin, 2003) (151).

Cependant l'OCT peut etre utilise pour detecter des modifications precoces de reflectivite retinienne pendant ce traitement (Lanzetta et al., 2008) (152).

Le Oculight SLx laser systeme (Iridex Corporation, Mountain View, Calif., Etats-Unis) est un laser diode infrarouge a 810 nm qui peut etre utilise soit a type continu pour la photocoagulation conventionnelle soit pour la photocoagulation subliminaire avec des micropulsations.

Un traitement typique a micropulsations emploie une exposition de 200 ms enveloppant 100 micropulsations de 0,3 ms (50 Hz, 15 % de duty cycle).

Des irradiations laser repetees avec pulsation semblent localiser l'effet thermique au niveau de la couche de l'epithelium pigmentaire. Les pulsations tres courtes ne laissent que tres peu de temps pour la conduction de la chaleur depuis la cellule de l'epithelium pigmentaire vers le tissu de voisinage.

L'efficacite du laser diode subliminaire dans les cas d'oedeme maculaire diabetique cliniquement significatif a ete evaluee sur 18 cas avec une epaisseur retinienne minimale de 223 μm traites avec irradiations micropulse. Trois mois apres ce traitement, 67 % des cas avaient ete ameliores avec une reduction moyenne de l'epaisseur retinienne de 298 μm (Luttrull et Spink, 2006) (153).

La photocoagulation laser diode micropulse ou continu

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

A 800 nm a été utilisée pour traiter 59 patients avec œdème maculaire diabétique (Friberg et Karatza, 1997) (154). Dans cette étude, 40 cas n'avaient eu aucun autre traitement. Six mois après l'irradiation laser, 76 % des cas traités pour la première fois et 67 % des cas qui avaient déjà eu un traitement initial ont obtenu une amélioration de leur œdème. L'acuité visuelle s'est améliorée et stabilisée chez 91 et 73 % des traitements initiaux et des traitements répétitifs respectivement.

Le traitement laser à micropulsation a aussi été étudié sur une série de 39 yeux avec œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche rétinienne veineuse ou de maculopathie diabétique (Moormann et Hamilton, 1999) (155).

La réduction de l'œdème maculaire est obtenue dans 56,5 % des yeux et 97 % des cas ont maintenu ou amélioré leur acuité visuelle à la visite de contrôle du 6^e mois.

L'évolution à long terme de la fonction visuelle après photocoagulation diode laser subliminaire et micropulse pour l'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif a été rapportée pour une série de 25 yeux (Sivaprasad et al., 2007) (156).

L'acuité visuelle a été stabilisée ou améliorée chez 84 % des yeux traités à la fin de la première année.

Au bout de trois années de surveillance, 92 % des cas avaient maintenu une vision stable. L'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif a diminué chez 92 % des yeux et a disparu chez 88 % au cours de la première année. Au cours de la seconde année, 92 % ont montré une résolution complète de l'œdème maculaire diabétique.

Des récurrences d'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif ont été notées chez 28 % des patients au bout de la troisième année de surveillance. Récemment, les résultats d'une étude clinique prospective, contrôlée et randomisée en comparant la photocoagulation au laser diode subliminaire et micropulse à la photocoagulation au laser vert conventionnel pour des cas d'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif ont été rapportés (Figueira et al., 2009) (157).

84 yeux (53 patients) ont été assignés d'une manière randomisée soit au laser micropulse soit au laser conventionnel. Aucune différence statistique dans l'évolution de l'acuité visuelle, la sensibilité au contraste et l'épaisseur rétinienne n'a été observée entre les deux groupes ni initialement, ni à 4, ni à 12 mois. Les photos du fond de l'œil ont été obtenues pour 82 yeux au 12^e mois et les cicatrices laser ont été détectées dans 14 % des cas traités en micropulse et dans 59 % des yeux traités par le laser conventionnel.

C - Traitement rétinien sélectif

Un traitement sélectif au niveau de la rétine est une modalité de laser qui peut être utilisée pour des affections rétinienne associées à une dégénérescence de l'épithélium pigmentaire.

Le but de ce traitement est d'atteindre électivement les cellules épithéliales pigmentaires sans altérer les photorécepteurs et ainsi d'éviter le scotome secondaire sans atteindre non plus la rétine neurosensorielle ni la choroïde (Brinkmann et al., 2006) (158).

Typiquement, la diffusion de chaleur depuis l'épithélium pigmentaire se fait à la vitesse d'environ 1 $\mu\text{m/s}$. Ainsi l'exposition au laser traditionnel de 100 ms et plus entraîne une élévation de chaleur relativement notable. Un traitement rétinien sélectif implique la délivrance de 30 pulsations lumineuses au bout de 1,7 μs à un taux de répétition de 100 Hz utilisant une fréquence de 527 nm doubled Q-switched Nd:YLF laser.

Des irradiations répétées avec des impulsions de très courte durée semblent limiter l'énergie au niveau de l'épithélium pigmentaire tout en épargnant les photorécepteurs. Alors que la photocoagulation avec laser argon standard entraîne une tache blanc-grisâtre visible à l'ophtalmoscope, les lésions produites avec ce traitement sélectif ne sont pas visibles mais peuvent être détectées sur l'angiographie à la fluoresceïne. Cela diffère des photocoagulations à micropulsations dans lesquelles les impacts des lasers ne sont pas visibles ni à l'ophtalmoscope ni en angiographie.

Il est possible que des impacts lasers pulsés de moins d'une mini-seconde ou même d'une micro-seconde aient des résultats non équivalents dans la localisation des effets d'irradiation du laser vers l'épithélium pigmentaire ou vers les granules de mélanine.

Les effets du traitement sélectif Q-switched laser pulses, de seulement 8 ns, ont récemment été étudiés sur un modèle de lapin avec un laser YAG double fréquence (Framme et al., 2008) (159). Le seuil d'altération ophtalmoscopique et angiographique a été de 266 et de 72 mJ/cm^2 respectivement pour une répétition de 10 pulsations.

L'examen histologique des lésions a montré une altération de l'épithélium pigmentaire avec une membrane de Bruch intacte. Cependant une altération sélective de l'épithélium pigmentaire sans affecter les photorécepteurs peut rarement être obtenue avec une marge de sécurité suffisante.

Récemment, un traitement sélectif a été évalué sur série de 19 patients avec diverses affections maculaires, y compris l'œdème maculaire diabétique avec des pulsations de 200 ns de 1,7 μs .

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Les modifications ophtalmoscopiques et angiographiques ont été analysées. Dans le groupe traité par des séries de 200 ns, pratiquement tous pouvaient être retrouvés sur les angiographies mais ils ne pouvaient pas être visualisés microscopiquement (Framme et al., 2008) (160).

D - Traitement de régénérescence rétinienne

Une technique de traitement avec régénérescence rétinienne (Ellex Medical, Adelaide, Australie) a été proposée comme une modalité de traitement qui utilise des impacts particulièrement courts pour stimuler l'épithélium pigmentaire et de nouvelles proliférations de l'épithélium pigmentaire avec diminution de l'évolution de la maladie rétinienne.

Le but de ce traitement est d'entraîner la migration des cellules de l'épithélium pigmentaire comme une sorte de biostimulation, libérant des MMP. Le système laser de traitement pour régénérescence rétinienne de Ellex utilise un laser Nd:YAG Q-switched double fréquence pour produire des pulsations de 3 ns à 523 nm.

Un résultat préliminaire a été rapporté sur une série de 29 yeux avec œdème maculaire diabétique qui ont été traités par ce système.

L'épaisseur maculaire centrale, au bout de 3 mois, avait diminué de plus de 5 % dans 55 % des yeux, était restée stable dans 24 % des cas et avait augmenté dans 20 % des yeux. La majorité des patients a observé une amélioration d'acuité visuelle sans aucun signe d'altération liée au laser au niveau des photorécepteurs, démontré par microperimétrie (Hamilton, 2007) (161).

E - Photocoagulation semi-automatique avec le Pattern Scan Laser

Le Pattern Scan Laser (Pascal, Optimedica Corporation, Santa Clara, Calif., États-Unis) est un laser Nd:YAG à fréquence doublée qui produit des rayonnements laser avec une longueur d'onde de 532 nm et peut délivrer de multiples spots selon un schéma prédéterminé. Il est basé sur un système de scanner galvanométrique (Blumenkranz et al., 2006) (162).

Les deux sorties de laser envoient des coordonnées dans l'axe des x et dans l'axe des y vers un galvanomètre x-y qui modifie l'angle du miroir pour la délivrance des impacts à pulsation laser.

Le photocoagulateur Pascal peut délivrer une série de différents schémas de laser.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

L'opérateur peut sélectionner les différents schémas, le nombre des spots et l'espace entre les spots. Des schémas prédéterminés comportent soit des spots uniques, soit des spots en carré, ou de surface octogonale, ou en quadrant, des « grids » maculaires entières ou modifiées, des arcs triples, ou des arcs avec une seule ligne d'impact.

Pour permettre au système de fournir des spots multiples, la durée des pulsations est réduite à 10 ou 20 ms. Ces durées de pulsation relativement courtes sont associées avec une diminution de l'énergie et donc une diminution de la production de chaleur vers les tissus de voisinage. Théoriquement, la diffusion antérieure diminue, ce qui entraîne moins d'atteinte de la rétine interne et des fibres optiques et une moindre diffusion vers l'arrière qui entraîne moins de gêne pour le patient. Cela permet des modalités de traitement moins invasives et une procédure moins longue que pour le traitement conventionnel.

Typiquement, le photocoagulateur Pascal permet un blanchissement uniforme avec moins d'extension secondaire des surfaces de cicatrice.

La possibilité d'une application très rapide sur une surface extrêmement précise avec une disposition précise de chaque impact permet au médecin de délivrer un traitement bien coordonné avec des espaces entre les impacts très précis, même en l'absence d'impacts ophtalmoscopiquement aisément visibles. Ceci est particulièrement utile dans les traitements subliminaires et permet une meilleure disposition de ces lésions selon un schéma très déterminé.

F - Conclusion

Au cours des années précédentes, les progrès du traitement laser pour les affections rétiniennes ont été orientés essentiellement vers la diminution de l'effet disruptif que la photocoagulation laser entraîne sur les tissus rétiniens.

Dans ce but, les durées de pulsations doivent être diminuées pour réduire la conduction thermique et préserver la neuroretine. Cependant, des expositions de courte durée peuvent diminuer la marge de sécurité entre les impacts liminaires et les impacts photodisruptifs.

De ce fait, les possibilités de traitement efficace doivent être individualisées avec beaucoup de prudence. De plus, il est nécessaire que le médecin connaisse exactement la dose de laser qui a été délivrée, même en l'absence d'impacts visibles à l'examen du fond de l'œil.

G - Vitrectomie

Lewis et Van Effentere ont été les premiers à apporter les résultats d'un traitement chirurgical pour l'œdème maculaire diabétique par traction (Lewis et al., 1992 ; Van Effentere et al., 1993) (5, 163).

Cette intervention consiste en une vitrectomie avec pelage du cortex vitreux. Ces résultats ont été confirmés dans les premières études (Pendergast et al., 2000) (22).

Leur étude concerne une série de 55 yeux avec un suivi de 23 mois en moyenne.

Après la vitrectomie, 27 yeux (49 %) ont gagné au moins deux lignes d'acuité visuelle, 23 (42 %) ont une acuité stable et 5 yeux (9 %) ont une perte d'au moins deux lignes. Les auteurs ont décrit une diminution de l'aspect clinique de l'œdème maculaire cystoïde pour 52 patients (95 %), et sa disparition complète pour 45 patients (92 %).

D'autres études ont confirmé des résultats utiles de la vitrectomie pour l'œdème maculaire tractionnel (tableau V) (Harbour et al., 1996 ; Massin et al., 2003 ; Gandorfer et al., 2000) (6, 20, 164).

Le pronostic fonctionnel est même meilleur lorsque la vitrectomie a été pratiquée à un stade relativement précoce.

Les auteurs ont aussi rapporté leur expérience de vitrectomie pour l'œdème maculaire sans aucun signe de traction vitreo-maculaire. Les résultats sont plus controversés car ce sont des résultats rétrospectifs et qui n'ont pas encore été clairement confirmés (Ikeda et al., 1999 ; Ikeda et al., 2000 ; Otani et Kishi, 2000 ; Yamamoto et al., 2001) (165-168).

Les résultats de cinq études randomisées ont été récemment publiés (tableau VI) (Kumar et al., 2007 ; Patel et al., 2006 ; Stolba et al., 2005 ; Thomas et al., 2005 ; Yanyali et al., 2005) (169-173).

L'OCT de l'oedeme maculaire diabétique

Tableau V – Resultats de la vitrectomie sur des yeux presentant un oedeme maculaire diffus combine a une hyaloide posterieure epaissie et contractee.

Études	Yeux	Amélioration de l'AV ≥ à 2 lignes	Amélioration anatomique	Surveillance en mois
(Lewis et al., 1992) (5)	10	6 (60%)	10 (100%)	16
(Van Effenterre et al., 1993) (163)	22	22 (100%)	19 (86%)	14
(Harbour et al., 1996) (6)	7	4 (57%)	6 (86%)	12
(Pendergast et al., 2000) (22)	5	27 (49%)	52 (95%)	23
(Gandorfer et al., 2000) (164)	10	10 (100%)	10 (100%)	16
(Massin et al., 2003) (20)	7	5 (70%)	7 (100%)	18

AV : acuite visuelle

Tableau VI –Resultats des etudes randomisees pour la vitrectomie dans des yeux avec oedeme maculaire diffus mais sans traction vitreo-maculaire.

Études	Yeux	Type d'intervention	Amélioration de l'AV ≥ 2 lignes	OCT : diminution moyenne de l'épaisseur rétinienne
(Stolba et al., 2005) (171)	56	PPV + ILM 52% vs evolution spontanée	52% 13%	63 µm nul
(Thomas et al., 2005) (21)	40	PPV + ILM vs Laser	NS	73 µm 29 µm
(Yanyali et al., 2005) (173)	24	PPV + ILM vs Laser	50% 25%	219 µm 29 µm
(Patel et al., 2006) (170)	15	PPV vs Laser	NS	27 µm (NS) 107 µm
(Kumar et al., 2007) (169)	12	PPV + ILM vs Laser	6 (50%), NS 3 (25%)	300 µm 106 µm

NS = non significatif ; PPV = vitrectomie pars plana.

Ces differentes etudes comparent les resultats dela vitrectomie avec pelage de la membrane limitante interne (dans trois etudes) au traitement par laser (dans quatre autres etudes) et l'évolution spontanee de l'oedeme maculaire (dans une des etudes) (Stolba et al., 2005) (171).

Ces differents travaux concernent cependant un petit nombre de patients et les resultats paraissent quelque peu contradictoires. Seuls Yanyali et ses collegues ont montre des resultats utiles de la vitrectomie dans une etude d'une serie de 24 yeux, a la fois en termes d'acuite visuelle et en termes de reduction de l'épaisseur maculaire.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

En outre les patients du groupe laser ont reçu seulement une session de photocoagulation. Stolba et collègues ont mis en évidence une amélioration significative d'acuité visuelle mais ont moins de résultats concernant l'épaisseur rétinienne.

Thomas et Patel n'ont pas mis en évidence de différences significatives dans ces deux traitements malgré une certaine préférence pour le laser.

Kumar n'a pas obtenu de différences significatives dans l'amélioration de l'acuité visuelle entre les différents groupes. Ainsi, ces études randomisées n'ont pas réussi à démontrer l'avantage et la nécessité de recommander une vitrectomie pour l'œdème maculaire diabétique sans traction associée.

XII - Surveillance et pronostic ultérieurs

L'évolution de l'œdème maculaire diabétique est relativement lente. Elle peut être favorable avec des améliorations et des reprises évolutives probablement liées à des facteurs systémiques et généraux tels que la pression artérielle et le niveau de glycémie (Massin Korobelnik et al., 1994 ; Polito et al., 2006) (174, 175).

Dans le groupe contrôle d'ETDRS, seulement 15 % des patients avec œdème maculaire cliniquement significatif ont une perte d'acuité visuelle significative après trois ans de suivi (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1985) (3).

Le pronostic à long terme de l'œdème maculaire diabétique reste relativement sévère dans les cas d'œdème maculaire persistant et réfractaire.

Les facteurs de mauvais pronostic visuel comportent la durée prolongée de l'œdème, une non-perfusion maculaire accentuée, l'existence de plaques d'exsudats lipidiques rétro-fovéolaires ou de fibrose rétro-fovéolaire.

XIII - Conclusion générale

L'œdème maculaire diabétique reste une des premières causes de perte d'acuité visuelle dans les populations en âge de travailler et sa fréquence va augmenter du fait du développement très accentué de l'incidence du diabète sucré dans le monde entier.

*Le **traitement laser** reste le standard habituel de traitement pour les pertes d'acuité visuelle liées à l'œdème maculaire diabétique.*

Des efforts ont été effectués au cours des dernières années pour permettre au traitement laser d'être moins agressif et avec moins de complications associées.

Dans quelques études cliniques, des approches thérapeutiques laser subliminaires ont semblé être aussi efficaces que les techniques classiques.

Bien qu'il existe encore relativement peu de preuves solides, une technique moins destructive utilisant un niveau d'énergie moins important est habituellement préférée par de nombreux ophtalmologistes en routine clinique.

*Une amélioration très nette des **moyens de diagnostic** a aussi beaucoup modifié le traitement de l'œdème maculaire diabétique.*

Outre l'angiographie à la fluoresceïne, l'arrivée de l'OCT et du SD-OCT et leur utilisation régulière en clinique ont été particulièrement importantes pour obtenir une interprétation correcte des mécanismes pathogéniques liés à la survenue de l'œdème maculaire.

Ceci, en particulier, lorsqu'il existe des adhérences anormales de la hyaloïde postérieure ce qui a amené la vitrectomie par la pars plana à être utilisée d'une manière plus rationnelle que la photocoagulation au laser.

L'OCT est aussi nécessaire lorsque la quantification de l'œdème sert de base pour déterminer l'efficacité des différentes modalités de traitement à la fois dans les études cliniques dans la pratique courante.

*La possibilité d'une **approche intravitréenne** pour le traitement des affections des segments postérieurs en utilisant différentes drogues est une des plus importantes innovations dans le domaine de l'œdème maculaire au cours des dernières années.*

*Les **stéroïdes** et les drogues **anti-VEGF** peuvent actuellement être injectés à l'intérieur de l'œil, dans la cavité vitreuse, permettant d'obtenir des fortes concentrations avec relativement peu ou pas d'effet systémique.*

Des études cliniques multicentriques ont déjà été terminées ou sont en cours.

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

Dans les toutes prochaines années, de nouvelles médications vont devenir disponibles permettant au traitement de l'œdème maculaire diabétique d'être encore plus efficace.

Considérant la **complexité de la pathogénie** de l'œdème maculaire diabétique, il est aussi possible qu'une combinaison de différentes approches thérapeutiques devienne très rapidement la méthode thérapeutique de choix pour cet œdème maculaire diabétique.

XIV - Références

1. King H, Aubert RE, Herman WH (1998) Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21: 1414-31
2. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW (1999) Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 14: 240-8
3. Early Treatment Diabetic retinopathy Study Research Group (1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 103: 1796-1806
4. Weinberger D, Fink-Cohen S, Gatton D, et al. (1995) Nonretinovascular leakage in diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 79: 728-31
5. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV (1992) Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 99: 753-9
6. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HWJ, Rubsamen PE (1996) Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 121: 405-13
7. Kang SW, Park CY, Ham DI (2004) The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 137: 313-22
8. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. and Global Diabetic Retinopathy Project Group (2003) Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 110: 1677-82
9. Girach A, Lund-Andersen H (2007) Diabetic macular oedema: a clinical overview. *Int J Clin Pract* 61: 88-97
10. Williams R, Airey M, Baxter H, et al. (2004) Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systemic review. *Eye* 18: 963-83

L'OCT de l'oedeme maculaire diabétique

11. Varma R, Torres M, Pena F, et al., Los Angeles Latino Eye Study Group (2004) Prevalence of diabetic retinopathy in adult latinos. *Ophthalmology* 111: 1298-1306
12. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, et al. (2004) Detection of diabetic foveal edema. Contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 122: 330-5
13. Massin P, Girach A, Erginay A, Gaudric A (2006) Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 84: 466-74
14. Otani T, Kishi S, Maruyama Y (1999) Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 127: 688-93
15. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. (2009) Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116: 914-20
16. Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu S (2005) Serous macular detachment in diabetic cystoid macular oedema. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 83: 63-6
17. Catier A, Tadayoni R, Paques M, et al. (2005) Optical coherence tomography characterization of macular edema according to various etiology. *Am J Ophthalmol* 140: 200-6
18. Gaucher D, Sebah C, Erginay A, et al. (2008) Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 145: 289-96
19. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, et al. (2005) Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 139: 807-13
20. Massin P, Duguid G, Erginay A, et al. (2003) Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 135: 169-77
21. Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw AH (2005) Frequency and associations of a taut thickened posterior hyaloid, partial vitreomacular separation, and subretinal fluid in patients with diabetic macular edema. *Retina* 25:883-8
22. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al. (2000) Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 130: 178-86

23. Uchino E, Uemura A, Ohba N (2001) *Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 119: 1475-9*
24. Hee MR, Puliafifi to CA, Wong C, et al. (1995) *Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 113: 1019-29*
25. Hee MR, Puliafifito CA, Duker JS, et al. (1998) *Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. Ophthalmology 105: 360-70*
26. Massin P, Haouchine B, Gaudric A (2001) *Macular traction detachment and diabetic edema associated with posterior hyaloidal traction. Am J Ophthalmol 132: 599-600*
27. Polito A, Del Borrello M, Isola M et al. (2005) *Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping using Stratus Optical Coherence Tomography. Arch Ophthalmol 123: 1330-37*
28. Wolf-Schmurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, et al. (2009) *Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. Investigative ophthalmology & visual science 50: 3432-7*
29. Menke MN, Dabov S, Knecht P, Sturm V (2009) *Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 147: 467-72*
30. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2007) *Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss Optical Coherence Tomography in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 114: 1520-5*
31. Strom C, Sander B, Larsen N, et al. (2002) *Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. Invest Ophthalmol Vis Sci 43:241-5*
32. Klein R, Moss SE, Klein BE, et al. (1989) *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XI. The incidence of macular edema. Ophthalmology 96: 1501-10*
33. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ (1995) *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XV. The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology 102: 7-16*
34. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ (1998) *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 105: 1801-15*

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

35. Vitale S, Maguire MG, Murphy RP, et al. (1995) Clinically significant macular edema in type I diabetes: incidence and risk factors. *Ophthalmology* 102: 1170-6
36. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1997) Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 46: 271-86
37. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2000) Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342: 381-9
38. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I (2004) Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications* 18: 211-5
39. Roy MS, Affouf M (2006) Six-year progression of retinopathy and associated risk factors in African American patients with type 1 diabetes mellitus: the New Jersey 725. *Arch Ophthalmol* 124: 1297-1306
40. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. (2008) Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 126: 1707-15
41. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Lancet* 352: 837-53
42. UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 708-13
43. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. (2004) Risk of progression of retinopathy and visual loss related to tight control of blood pressure in Type 2 diabetes mellitus. UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 122: 1631-40
44. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, et al. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (2001) Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med* 18: 178-84
45. Kohner EM (2008) Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med* 25: 20-4

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

46. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. (2000) Association of Systolic Blood Pressure with Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective Observational Study. *BMJ* 321: 412-9
47. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. (2009) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: The Twenty-five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology* 116: 497-503
48. Davis MD, Beck RW, Home PD, et al. (2007) Early retinopathy progression in four randomized trials comparing insulin glargine and NPH (corrected) insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115: 240-3
49. Jaross N, Ryan P, Newland H (2005) Incidence and progression of diabetic retinopathy in an Aboriginal Australian population: results from the Katherine Region Diabetic Retinopathy Study (KRDRS): Report no. 2. *Clin Experiment Ophthalmol* 33: 26-33
50. Funatsu H, Yamashita H (2003) Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic Physiol Opt* 23: 495-501
51. Sjolie AK (2007) Prospects for angiotensin receptor blockers in diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 76: S31-9
52. West KM, Erdreich LJ, Stober JA (1980) A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 29: 501-8
53. Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, et al. (1986) Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 35: 1332-9
54. Jerneld B (1988) Prevalence of diabetic retinopathy: a population study from the Swedish island of Gotland. *Acta Ophthalmol* 188: 3-32
55. Kostraba JN, Klein R, Dorman JS, et al. (1991) The Epidemiology of Diabetes Complications Study: IV. Correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol* 133: 381-91
56. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE (1993) The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 100: 862-7
57. Klein R, Moss SE, Klein BE (1993) Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 100: 1140-6

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

58. Romero P, Baget M, Mendez I, et al. (2007) Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 21: 172-180
59. Klein R, Klein BE, Davis MD (1983) Is cigarette smoking associated with diabetic retinopathy? *Am J Epidemiol* 118: 228-38
60. Moss SE, Klein R, Klein BE (1996) Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 103: 1438-42
61. Chew EY, Klein ML, Ferris III FL, et al. (1996) Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 114: 1079-84
62. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM (2002) Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 56: 1-11
63. Rechtman E, Harris A, Garzosi HJ, Ciulla TA (2007) Pharmacologic therapies for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 1: 383-91
64. Lee CM, Olk RJ (1991) Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 98: 1594-602
65. Tsaprouni LG, Ito K, Punched N, Adcock IM (2002) Triamcinolone acetonide and dexamethasone suppress TNF- α -induced histone H4 acetylation on lysine residues 8 and 12 in mononuclear cells. *Ann N Y Acad Sci* 973: 481-3
66. Juergens UR, Jager F, Darlath W, et al. (2004) Comparison of in vitro-activity of commonly used topical glucocorticoids on cytokine- and phospholipase inhibition. *Eur J Med Res* 9: 383-90
67. Tong JP, Lam DS, Chan WM, et al. (2006) Effects of triamcinolone on the expression of VEGF and PEDF in human retinal pigment epithelial and human umbilical vein endothelial cells. *Mol Vis* 12: 1490-5
68. Kim YH, Choi MY, Kim YS, et al. (2007) Triamcinolone acetonide protects the rat retina from STZ-induced acute inflammation and early vascular leakage. *Life Sci* 81: 1167-73
69. Zhang SX, Wang JJ, Gao G, et al. (2006) Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is an endogenous anti-inflammatory factor. *FASEB J* 20: 323-5

L'OCT de l'oedeme maculaire diabétique

70. Abelson MB, Butrus S (1994) *Corticosteroids in ophthalmic practice*. In: Abelson MB, Neufeld AH, Topping TM, eds. *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders 1014
71. Mizuno S, Nishiwaki A, Morita H, et al. (2007) *Effects of periocular administration of triamcinolone acetonide on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48: 2831-6
72. Audren F, Erginay A, Haouchine B, et al. (2006) *Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial*. *Acta Ophthalmol Scand* 84: 624-30
73. Jonas JB, Kamppeter BA, Harder B, et al. (2006) *Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study*. *J Ocul Pharmacol Ther* 22: 200-7
74. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. (2006) *Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebocontrolled, randomized clinical trial*. *Ophthalmology* 113: 1533-8
75. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2008) *A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema*. *Ophthalmology* 115: 1447-9, 9 e1-10
76. Hauser D, Bukelman A, Pokroy R, et al. (2008) *Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema: comparison of 1, 2, and 4 mg*. *Retina* 28: 825-30
77. Kim JE, Pollack JS, Miller DG, et al. (2008) *ISIS-DME: a prospective, randomized, dose-escalation intravitreal steroid injection study for refractory diabetic macular edema*. *Retina* 28: 735-40
78. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. (2003) *Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection*. *Ophthalmology* 110: 681-6
79. Audren F, Tod M, Massin P, et al. (2004) *Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 3435-41
80. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET, Jr. (2004) *Risks of intravitreal injection: a comprehensive review*. *Retina* 24: 676-98
81. Geroski DH, Edelhauser HF (2001) *Transscleral drug delivery for posterior segment disease*. *Adv Drug Deliv Rev* 52: 37-48

82. Olsen TW, Edelhauser HF, Lim JI, Geroski DH (1995) Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36: 1893-903
83. Kato A, Kimura H, Okabe K, et al. (2004) Feasibility of drug delivery to the posterior pole of the rabbit eye with an episcleral implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 238-44
84. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, et al. (2005) Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 3845-9
85. Cardillo JA, Melo LA, Jr., Costa RA, et al. (2005) Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112: 1557-63
86. Ozdek S, Bahceci UA, Gurelik G, Hasanreisoglu B (2006) Posterior subtenon and intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *J Diabetes Complications* 20: 246-51
87. Veritti D, Lanzetta P, Perissin L, Bandello F (2009) Posterior juxtасlеral infusion of modified triamcinolone acetonide formulation for refractory diabetic macular edema: one-year follow-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 2391-7
88. Graham RO, Peyman GA (1974) Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 92: 149-54
89. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB (2001) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw Hill
90. Fialho SL, Behar-Cohen F, Silva-Cunha A (2008) Dexamethasone-loaded poly(epsilon-caprolactone) intravitreal implants: a pilot study. *Eur J Pharm Biopharm* 68: 637-46
91. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. (2007) Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 125: 309-17
92. Ashton P, Blandford DL, Pearson PA, et al. (1994) Review: implants. *J Ocul Pharmacol* 10: 691-701
93. Jaffe GJ, Yang CH, Guo H, et al. (2000) Safety and pharmacokinetics of an intraocular fluocinolone acetonide sustained delivery device. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 3569-75
94. Hsu J (2007) Drug delivery methods for posterior segment disease. *Curr Opin Ophthalmol* 18: 235-9

L'OCT de l'oedeme maculaire diabétique

95. Pearson P, Levy B, Comstock T (2006) Fluocinolone Acetonide Implant Study Group. Fluocinolone acetonide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 3-year results of a multicenter clinical trial. In: *Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology*. Ft. Lauderdale, FL
96. Elliott D, Dugel PU, Cantrill HL, et al. (2008) I-vation TA: 18 month results from phase I safety and preliminary efficacy study. In: *Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology*. Ft. Lauderdale, FL
97. Hu M HG, Karasina F, Wong VG (2008) Verisome, a Novel injectable, Sustained Release, Biodegradable, Intraocular Drug Delivery System and Triamcinolone Acetonide. In: *Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology*. Ft. Lauderdale, FL
98. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, et al. (2002) Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 47 Suppl 2: S253-62
99. Grant MB, Afzal A, Spoerri P, et al. (2004) The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 13: 1275-93
100. Cunningham ET Jr., Adamis AP, Altaweel M, et al. (2005) A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112: 1747-57
101. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. (2006) Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 142: 961-9
102. Shah SM NQ, Tatlipinar S, et al. (2006) One-year results of the READ study: ranibizumab for edema of the macula in diabetes. In: *Retina Society Annual Meeting*. Cape Town
103. Nguyen QD HJ, Shah SM et al. (2008) The READ 2 Investigators. Six month results of the READ 2 study: Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes, a Phase 2 clinical trial. In: *American Academy of Ophthalmology 2008 Annual Meeting; 2008 9 November 2008; Atlanta, GA, USA*
104. Massin PG (2008) Ranibizumab in Diabetic Macular Edema. In: *Joint Meeting of the American Academy of Ophthalmology (AAO) and the European Society of Ophthalmology (SOE)*. Atlanta, Georgia
105. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. (2007) A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114: 1860-7

L'OCT de l'œdème maculaire diabétique

106. Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. (2008) Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246: 483-9
107. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. (2009) Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116: 1142-50
108. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. (2008) Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 92: 76-80
109. Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A (2002) Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol* 86: 902-9
110. Trese MT (2000) Enzymatic vitreous surgery. *Semin Ophthalmol* 15: 116-21
111. Hermel M, Schrage NF (2007) Efficacy of plasmin enzymes and chondroitinase ABC in creating posterior vitreous separation in the pig: a masked, placebo-controlled in vivo study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245: 399-406
112. Stefansson E, Loftsson T (2006) The Stokes-Einstein equation and the physiological effects of vitreous surgery. *Acta Ophthalmol Scand* 84: 718-9
113. Quiram PA, Leverenz VR, Baker RM, et al. (2007) Microplasmin-induced posterior vitreous detachment affects vitreous oxygen levels. *Retina* 27: 1090-6
114. Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, Grillone LR (2005a) Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of a single intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrase) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 140: 573-84
115. Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, Grillone LR (2005b) Safety results of two phase III trials of an intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrase) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 140: 585-97
116. Sakuma T, Tanaka M, Mizota A, et al. (2005) Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 3295-9
117. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW, van Hagen PM (2005) Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 89: 533-6

L'OCT de l'oedeme maculaire diabétique

118. ThTh eodossiadis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP (2007) Tumor necrosis factor antagonists: preliminary evidence for an emerging approach in the treatment of ocular inflammation. *Retina* 27: 399-413

119. Giansanti F, Ramazzotti M, Vannozzi L, et al. (2008) A pilot study on ocular safety of intravitreal infliximab in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 1151-6

120. New and In-development Treatments For Diabetic Macular Edema. (Accessed April 4, 2009, at <http://www.retinalphysician.com/article.aspx?article=101898>.)

121. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, et al. (2009) An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 93: 144-9

122. Macusight announces positive initial results from phase 1 study of sirolimus in diabetic macular edema. (Accessed April 4, 2009, at http://www.frazierhealthcare.com/pdf/Macusight_100107.pdf).

123. Ozerdem U, Mach-Hofacre B, Cheng L, et al. (2000) The effect of prinomastat (AG3340), a potent inhibitor of matrix metalloproteinases, on a subacute model of proliferative vitreoretinopathy. *Curr Eye Res* 20: 447-53

124. Gao G, Li Y, Zhang D, et al. (2001) Unbalanced expression of VEGF and PEDF in ischemia-induced retinal neovascularization. *FEBS Lett* 489: 270-6

125. Stellmach V, Crawford SE, Zhou W, Bouck N (2001)

Prevention of ischemia-induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 2593-7

126. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, et al. (2002) Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 821-9

127. Duh EJ, Yang HS, Haller JA, et al. (2004) Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor: implications for ocular angiogenesis. *Am J Ophthalmol* 137: 668-74

128. Jitpoonkuson T, Garcia P, Rosen RB (2009) Correlation Between fluorescein angiography and spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis of cystoids macular edema. *Br J Ophthalmol* published online December 3 2009

L'OCT de l'oedème maculaire diabétique

129. Bandello F, Polito A, Del Borrello M, et al. (2005) "Light" versus "classic" laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 89: 864-70
130. Stefansson E (2001) *The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. Acta Ophthalmol Scand* 79: 435-40
131. Wolbarsht ML, Landers MBI (1980) *The rationale of photocoagulation therapy for proliferative diabetic retinopathy: A review and a model. Ophthalmic Surg Lasers* 11: 235-45
132. Molnar I, Poitry S, Tsacopoulos M, et al. (1985) *Effect of laser photocoagulation on oxygenation of the retina in miniature pigs. Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1410-4
133. Stefansson E, Landers MBI, Wolbarsht ML (1981) *Increased retinal oxygen supply following panretinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. Trans Am Acad Ophthalmol Soc* 79: 307-34
134. Yu D, Cringle S, Su E, et al. (2005) *Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 988-99
135. Wilson DJ, Finkelstein D, Quigley HA, Green RW (1988) *Macular grid photocoagulation. An experimental study on the primate retina. Arch Ophthalmol* 106: 100-5
136. Guyer DR, D'Amico DJ, Smith CW (1992) *Subretinal fibrosis after laser photocoagulation for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol* 113: 652-6
137. Han DP, Mieler WF, Burton TC (1992) *Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol* 113: 513-21
138. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I (1993) *retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol* 115: 64-7
139. Xiao M, McLeod D, Cranley J, et al. (1999) *Growth factor staining patterns in the pig retina following retinal laser photocoagulation. Br J Ophthalmol* 83: 728-36
140. Ogata N, Ando A, Uyama M, Matsumura M (2001) *Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 87-95

141. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1995) Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report number 19. *Arch Ophthalmol* 113: 1144-55
142. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study R (1987) Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 94: 761-74
143. Ferris FL III, Davis MD (1999) Treating 20/20 eyes with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 117: 675-6
144. Olk RJ (1986) Modified grid argon I (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 93: 938-50
145. Olk RJ (1990) Argon green (514 nm) versus krypton red (647 nm) modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 97:1101-1113.
146. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2007) Comparison of modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and Mild Macular Grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 125: 469-80
147. Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, et al. (1990) Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 97: 503-10; discussion 510-511
148. Schatz H, Madeira D, McDonald R (1991) Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 109: 1549-51
149. Fong DS, Segal PP, Myers F, et al. (1997) Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report number 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 115: 873-7
150. Lanzetta P, Dorin G, Pirracchio A, Bandello F (2001) Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 16: 8-11
151. Dorin G (2003) Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 18: 147-53

152. Lanzetta P, Polito A, Veritti D (2008) Subthreshold laser. *Ophthalmology* 115: 216-216.e1
153. Luttrull JK, Spink CJ (2006) Serial optical coherence tomography of subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 37: 370-7
154. Friberg TR, Karatza EC (1997) The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser. *Ophthalmology* 104: 2030-8
155. Moorman CM, Hamilton AM (1999) Clinical applications of the MicroPulse diode laser. *Eye* 13 (Pt 2): 145-50
156. Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, et al. (2007) Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema: a threeyear follow up. *Clin Experiment Ophthalmol* 35: 640-4
157. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. (2009) Prospective randomized controlled trial comparing subthreshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 93: 1341-4
158. Brinkmann R, Roeder J, Birngruber R (2006) Selective retina therapy (SRT): a review on methods, techniques, preclinical and first clinical results. *Bull Soc Belge Ophtalmol* (302): 51-69
159. Framme C, Schuele G, Kobuch K, et al. (2008a) Investigation of selective retina treatment (SRT) by means of 8 ns laser pulses in a rabbit model. *Lasers Surg Med* 40: 20-7
160. Framme C, Walter A, Prahs P, et al. (2008b) Comparison of threshold irradiances and online dosimetry for selective retina treatment (SRT) in patients treated with 200 nanoseconds and 1.7 microseconds laser pulses. *Lasers Surg Med* 40: 616-24
161. Hamilton P (2007) Selective laser retinal pigment epithelium treatment for diabetic macular edema. In: *Retina Subspecialty Day - AAO annual meeting. New Orleans, USA*
162. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, et al. (2006) Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina* 26: 370-6
163. Van Effenterre G, et al. (1993) Macular edema caused by contraction of the posterior hyaloids in diabetic retinopathy. Surgical treatment of a series of 22 cases. *J Fr Ophthalmology* 16: 602-10

164. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A (2000) Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 20: 126-33
165. Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y (1999) Vitrectomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloids membrane in patients with diabetes. *Br J Ophthalmologic* 83: 12-4
166. Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y (2000) Improved visual acuity following pars plana vitrectomy for diabetic cystoid macular edema and detached posterior hyaloid. *Retina* 20: 220-2
167. Otani T, Kishi S (2000) Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmologic* 129: 487-94
168. Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S (2001) Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmologic* 132: 369-77
169. Kumar A, Sinha S, Azad R, et al. (2007) Comparative evaluation of vitrectomy and dye-enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmologic* 245: 360-8
170. Patel JI, Hykin PG, Schadt M, et al. (2006) Diabetic macular oedema: pilot randomised trial of pars plana vitrectomy vs macular argon photocoagulation. *Eye (Lond)* 20: 873-81
171. Stolba U, Binder S, Gruber D, et al. (2005) Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmologic* 140: 295-301
172. Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw DA (2005) ThA randomized controlled feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmologic* 89: 81-6
173. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E (2005) Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmologic* 139: 795-801
174. Massin-Korobelnik P, Gaudric A, Coscas G (1994) Spontaneous evolution and treatment of diabetic cystoids macular edema. *Graefe's Arch Ophthalmologic* 232: 279-89
175. Polito A, Borello M, Polini G, et al. (2006) Diurnal variation in clinically significant diabetic macular edema measured by the Stratus OCT. *Retina* 26: 14-20