



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude de la prévalence du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil chez des patients avec et sans œdème maculaire diabétique**

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2021 à 14h  
Au Pôle Formation de la faculté de médecine H. Warembourg

**Par Jules ARGENTINI**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Julien BOULEAU**

**Monsieur le Docteur Aymeric STIEVENARD**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

---



---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# Liste des abréviations

AMIR	Anomalie Microvasculaire Intra Rétinienne
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AV	Acuité Visuelle
BAV	Baisse d'Acuité Visuelle
BHR	Barrière Hémato-Rétinienne
DS	Déviatoin standard
EMC	Epaisseur Maculaire Centrale
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
Hba1c	Hémoglobine Glyquée
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IMC	Indice de Masse Corporelle
IVT	Injection Intra vitréeenne
OCT	Optical Coherence Tomography
ODI	Oxygen Desaturation Index
OMD	Œdème Maculaire Diabétique
PPC	Pression Positive Continue
PEDF	Pigment Epithelium Derived Factor
PGF	Placental Growth Factor
RD	Rétinopathie Diabétique
RDI	Respiratory Disturbance Index
RR	Risque Relatif
SAHOS	Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZAC	Zone Avasculaire Centrale

# Tables des matières

I. INTRODUCTION.....	9
A. Diabète et généralités .....	9
B. Œdème maculaire diabétique .....	12
1. Epidémiologie .....	12
2. Facteurs de risque .....	12
3. Processus physiopathologique.....	13
4. Formes cliniques .....	16
5. Dépistage et diagnostic .....	20
C. Traitement de l'œdème maculaire diabétique .....	22
1. Injections intra vitréennes.....	22
2. Traitement Laser .....	28
3. Autres thérapeutiques .....	29
D. Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil .....	30
1. Définition.....	30
2. Epidémiologie et physiopathologie .....	31
3. Complications .....	32
4. Outils diagnostiques .....	33
5. Confirmation du diagnostic .....	34
6. Prise en charge thérapeutique .....	35
E. Rationnel de l'étude .....	37
II. MATERIELS ET METHODES .....	38
A. Type d'étude .....	38
1. Population étudiée.....	38
2. Données recueillies .....	39

3.	Protocole de polygraphie et d'imagerie oct .....	40
B.	Objectif de l'étude et critère de jugement principal .....	40
C.	Objectifs et critères secondaires .....	40
D.	Analyses statistiques.....	41
III.	RESULTATS .....	42
A.	Description de la population .....	42
1.	Flow chart .....	42
2.	Population totale .....	43
3.	Comparaison des groupes .....	45
B.	Résultat principal.....	47
C.	Critères secondaires .....	47
IV.	DISCUSSION .....	49
A.	Comparaison avec la littérature existante .....	49
B.	Forces et limites de l'étude .....	51
C.	Perspectives .....	54
V.	CONCLUSION.....	56
VI.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	57
VII.	ANNEXES.....	69

## RÉSUMÉ

**Objectif :** Déterminer chez les patients diabétiques de type 2 présentant un œdème maculaire diabétique (OMD) compliquant une rétinopathie diabétique (RD) si la prévalence du syndrome d'apnée du sommeil (SAHOS) est plus élevée qu'en l'absence d'OMD.

**Méthode :** Nous avons inclus 42 patients (84 yeux) au sein d'une étude prospective bi-centrique menée dans les services d'ophtalmologie du CHU de Lille et du CH de Douai. La présence d'un OMD était analysée par Tomographie en Cohérence Optique (OCT). Les patients étaient répartis en deux groupes : le premier avec œdème (OMD+) et le second sans œdème (OMD-). Le SAHOS était recherché chez tous les patients par polygraphie ventilatoire réalisée en laboratoire du sommeil dans les services de pneumologie de ces deux centres. Sur chaque polygraphie l'index d'apnée hypopnée (IAH) était recueilli pour le diagnostic positif (IAH>5) et de gravité du SAHOS. L'association entre la présence d'un SAHOS et celle d'un OMD a été évaluée par un modèle linéaire mixte généralisé (distribution binomiale et lien logit) en tenant compte de la corrélation entre les yeux d'un même patient.

**Résultats :** Le groupe OMD+ regroupait 58 yeux et le groupe OMD- comptait 26 yeux. Le SAHOS était significativement plus fréquent chez les patients présentant un OMD ( $p=0,018$ ). Un SAHOS sévère (IAH>30) semblait associé avec un OMD plus sévère mais sans résultat significatif ( $p>0,5$ ). La durée du diabète en années et son équilibre évalué par l'Hba1C n'étaient pas associés à la présence d'un SAHOS ( $p>0,5$ ).

**Conclusion :** Le SAHOS est significativement associé à l'OMD. Il semble y avoir un lien entre la sévérité des deux pathologies.



# I. INTRODUCTION

## A. DIABETE ET GENERALITES

Le diabète, de type 1 ou type 2, est la quatrième cause de décès dans le monde. Il correspond à un trouble métabolique dont la physiopathologie est complexe, caractérisé par une hyperglycémie chronique liée à une anomalie de sécrétion ou de fonction de l'insuline, responsable de troubles des métabolismes glucidique, lipidique et protéique.

La prévalence de cette maladie a considérablement augmenté ces dernières années dans les pays occidentaux, principalement suite à l'épidémie d'obésité (1,2). En 2017, la prévalence atteignait 8,8% de la population mondiale soit 425 millions de personnes, tandis que les prédictions pour 2045 annoncent une prévalence proche des 10% soit 693 millions de diabétiques (3).

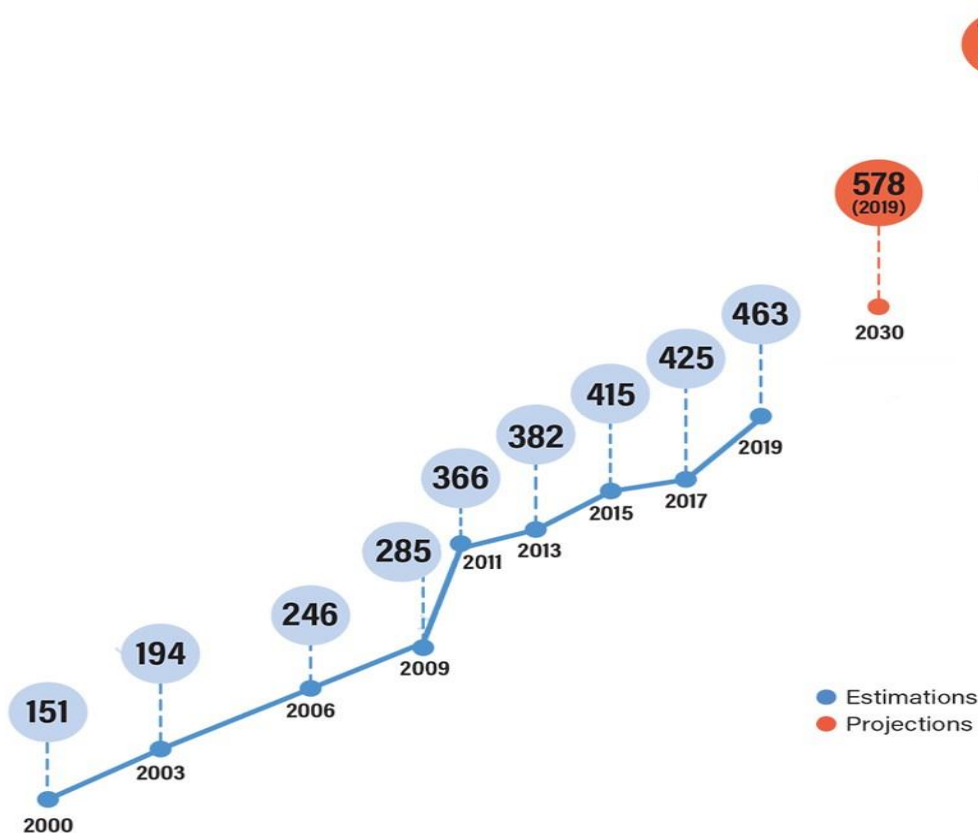


Figure 1 : Estimations du nombre d'adultes diabétiques dans le monde (3)

Aujourd'hui, la prévalence en France se rapproche des 5% soit 3,3 millions de personnes et la région des hauts de France est particulièrement touchée avec 30% de cas en plus par rapport à cette moyenne nationale (4)

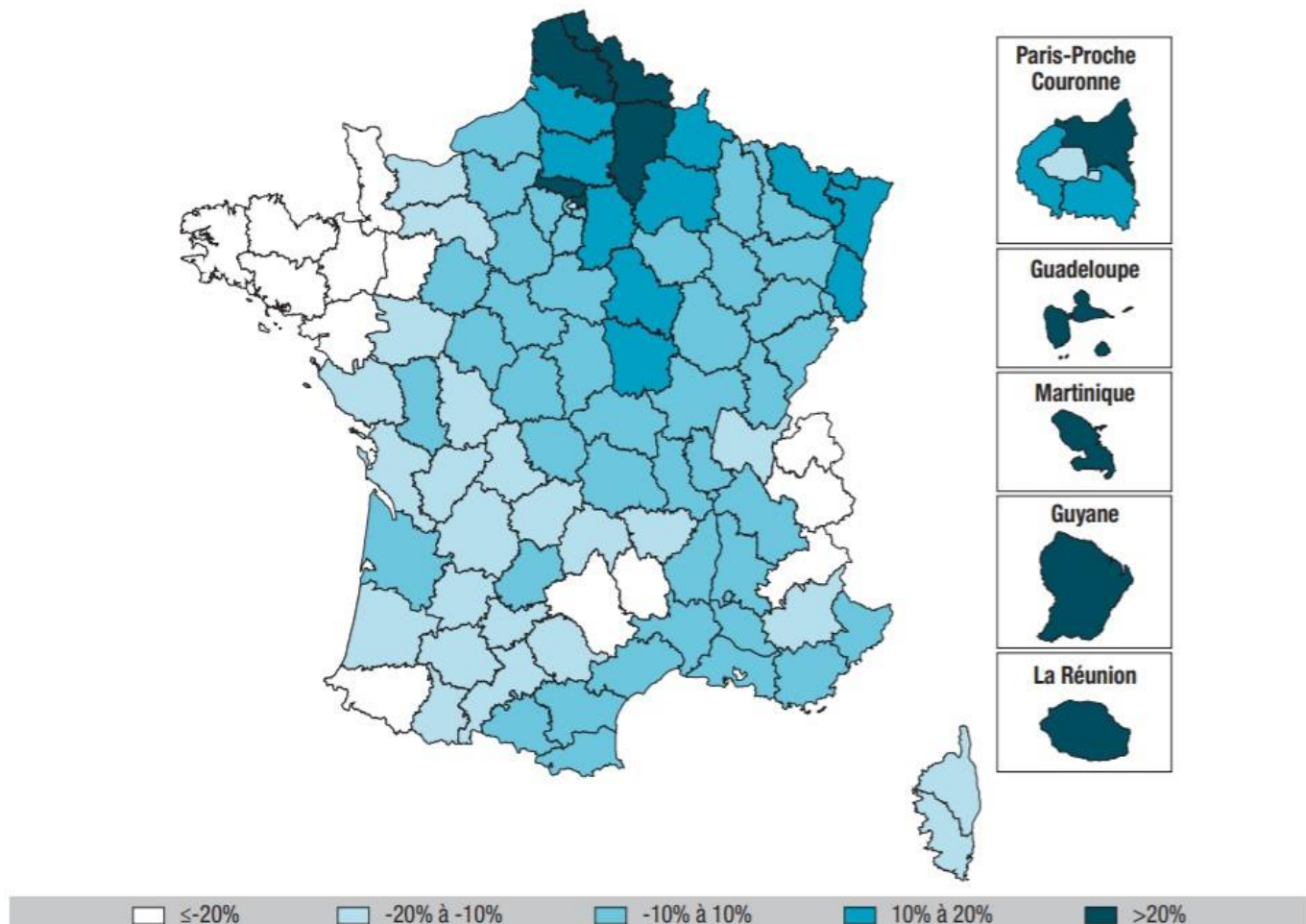


Figure 2 : Variation de la prévalence départementale du diabète par rapport à la moyenne nationale (4)

La rétinopathie diabétique (RD) est une complication microvasculaire affectant 40 à 50% des patients diabétiques. Elle est une cause majeure de cécité et a des conséquences importantes en terme de morbidité et au niveau économique (5–8). Elle est classée en plusieurs stades définis par la Société Française de Diabète et la Société Française d’Ophtalmologie et détaillés ci-dessous (9)

<b>RD non proliférative minime</b>	Microanévrismes et/ou microhémorragies rétiniens peu nombreux
<b>RD non proliférative modérée</b>	Microanévrismes, hémorragies, anomalies veineuses, AMIR moins importants qu’au stade sévère
<b>RD non proliférative sévère</b>	Un des trois critères : – Hémorragies, microanévrismes nombreux (> 20) dans les 4 quadrants – Anomalies veineuses dans 2 quadrants – AMIR sévères dans 1 quadrant
<b>RD proliférative</b>	Néovaisseaux pré rétiniens et/ou pré papillaires

*Tableau 1 : Classification de la RD (9) ; AMIR : Anomalies microvasculaires intra rétiniennes*

Même si l’étiologie précise de la RD reste débattue, une inflammation importante, un stress oxydatif et l’activation de nombreuses voies moléculaires engendreraient une altération fonctionnelle et/ou structurelle de la rétine notamment microvasculaire. Ces altérations augmentent la perméabilité vasculaire et induisent des phénomènes d’ischémie entraînant une expression accrue de « Vascular Endothelial Growth Factor » (VEGF) aboutissant au développement d’une néovascularisation (7,10).

L’œdème maculaire diabétique (OMD) est une atteinte ophtalmologique fréquente rencontrée dans le diabète et entraînant une perte progressive de la vision centrale.

## **B. ŒDEME MACULAIRE DIABETIQUE**

### **1. EPIDEMIOLOGIE**

Le plus souvent bilatéral, l'OMD représente une cause importante de baisse d'acuité visuelle (BAV) parmi les patients atteints de RD et peut survenir à n'importe quel stade de celle-ci (11). En Europe, sa prévalence est estimée à 8,9% des patients diabétiques (12,13) mais diminue depuis les années 2000 avec une meilleure prise en charge des facteurs glycémiques, tensionnels et lipidiques (14).

Il est défini comme un épaissement rétinien et/ou l'apparition d'exsudats rétiens dans la région maculaire chez un patient présentant une RD. Ce phénomène œdémateux survient lorsque les vaisseaux rétiens sont altérés et provoquent une fuite de liquide, de lipides et de protéines.

### **2. FACTEURS DE RISQUE**

L'OMD partage beaucoup de ces facteurs de risque avec la RD. Tout d'abord l'OMD est influencé par le type de diabète. Les diabétiques de type 1, les insulino-requérants et les diabètes anciens sont plus à risque (15).

Un mauvais contrôle glycémique entraîne un risque relatif plus important d'OMD (16). En effet, chaque augmentation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 1% chez les diabétiques de type 2 entrainerait un risque accru de développer un OMD (17). L'insuline est un traitement de choix pour l'équilibre glycémique des patients, cependant des études ont montré que son administration peut également aggraver transitoirement l'œdème (18–20).

Des atteintes systémiques comme l'HTA (21), la dyslipidémie (22,23), la néphropathie (24–27) ou l'anémie (28,29) peuvent aussi aggraver l'OMD.

La chirurgie endoculaire comme l'opération de la cataracte est également un facteur de risque de progression (30).

Le SAHOS serait aussi impliqué dans la physiopathologie de l'OMD. Le processus sera abordé ultérieurement.

### **3. PROCESSUS PHYSIOPATHOLOGIQUE**

La physiopathologie de l'OMD est complexe, faisant intervenir de multiples mécanismes intriqués. L'hyperglycémie chronique constitue l'anomalie métabolique primitive de la maculopathie diabétique (31). Elle modifie la voie des hexosamines et entraîne une augmentation de la production des produits avancés de glycation (32), qui activent la protéine kinase C et la cascade des polyols (33). Cette cascade aboutit à une hypoxie, un stress oxydatif et une réaction inflammatoire à l'origine d'une dysfonction microvasculaire.

De nombreux facteurs de croissance et cytokines pro-inflammatoires sont alors libérés tels que :

- le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) principalement produit par les cellules de Müller (34)

- le Tumor Necrosis Factor (TNF)

- les interleukines-6 et -8

- les angiopoïétines

- les métalloprotéinases matricielles.

- le monoxyde d'azote.

- l'angiotensine et les facteurs dérivés de l'épithélium pigmentaire (PEDF) (34).

Ces facteurs engendrent une leucostase qui accentue l'atteinte vasculaire (35).

Le Placental Growth Factor (PGF) est également surexprimé en cas en cas d'œdème et vient se fixer sur le récepteur 1 du VEGF (36).

Le principal mécanisme résultant de l'activation de ces différentes voies moléculaires est la rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR). Elle sépare les vaisseaux sanguins de la rétine neurosensorielle. Elle est présente dans l'œil à deux niveaux :

- la BHR interne, plus touchée dans le diabète, constituée des jonctions serrées entre les cellules endothéliales vasculaires grâce aux astrocytes et pieds des cellules gliales de Müller.

- la BHR externe, correspondant aux jonctions serrées des desmosomes entre les cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) dont le rôle est de maintenir la rétine déshydratée par des échanges de fluides vers la choriocapillaire.

La rupture de la BHR survient de manière précoce, bien avant les signes cliniques de RD. Elle correspond à une destruction des péricytes, des cellules endothéliales, des cellules de Müller et à un épaissement de la membrane basale capillaire (37). Les capacités de réabsorption des fluides par les cellules de Müller et l'EP sont alors dépassées. Ainsi, on constate une augmentation des flux paracellulaires et transcellulaires avec apparition d'œdème sous et intra-rétinien.

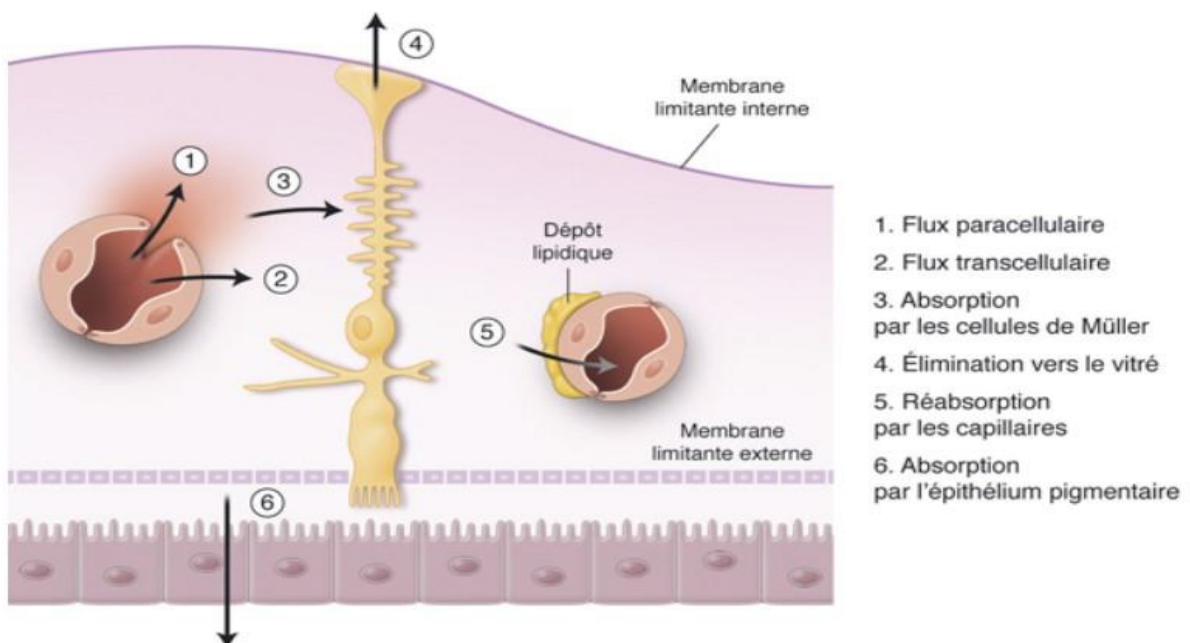


Figure 3 : Mécanismes de réabsorption des flux liquidiens au sein de la rétine saine (38)

En plus de tous ces facteurs chimiques, des facteurs physiques entrent également en jeu.

La loi de Starling, qui représente les mouvements des fluides au niveau capillaire, est définie comme ceci :

$$\dot{Q} = P \cdot S[(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

*Figure 4: Loi de Starling (avec Q=Flux, P=Perméabilité membranaire, S=Surface, P<sub>c</sub>= Pression hydrostatique capillaire, P<sub>i</sub>=Pression hydrostatique interstitielle, σ=coefficient de réflexion, π<sub>c</sub>=pression oncotique capillaire, π<sub>i</sub>= pression oncotique interstitielle) (39).*

Toute influence sur ces variables peut faire fluctuer l'œdème en modifiant le mouvement des fluides. Par exemple, en raison de l'hyperglycémie, la pression oncotique capillaire est élevée et le flux s'inverse avec accumulation de liquide dans le milieu interstitiel.

Le vitré participe lui aussi à l'œdème par les contraintes mécaniques d'éventuelles membranes épitréiniennes et/ou traction de la hyaloïde postérieure (40). Par ailleurs, le cortex vitréen postérieur joue un rôle de réservoir pour les cytokines inflammatoires. Il existe une forte corrélation entre les taux de VEGF mesurés dans le vitré et la sévérité de l'OMD (41). Ainsi, l'incidence de l'OMD est fortement diminuée en cas de décollement postérieur complet du vitré (42).

En résumé, l'hyperglycémie chronique entraîne une cascade de processus réactionnels variés qui déclenchent une production de VEGF et d'autres facteurs inflammatoires, aboutissant à une désorganisation de l'architecture de la rétine et la formation d'un œdème maculaire.

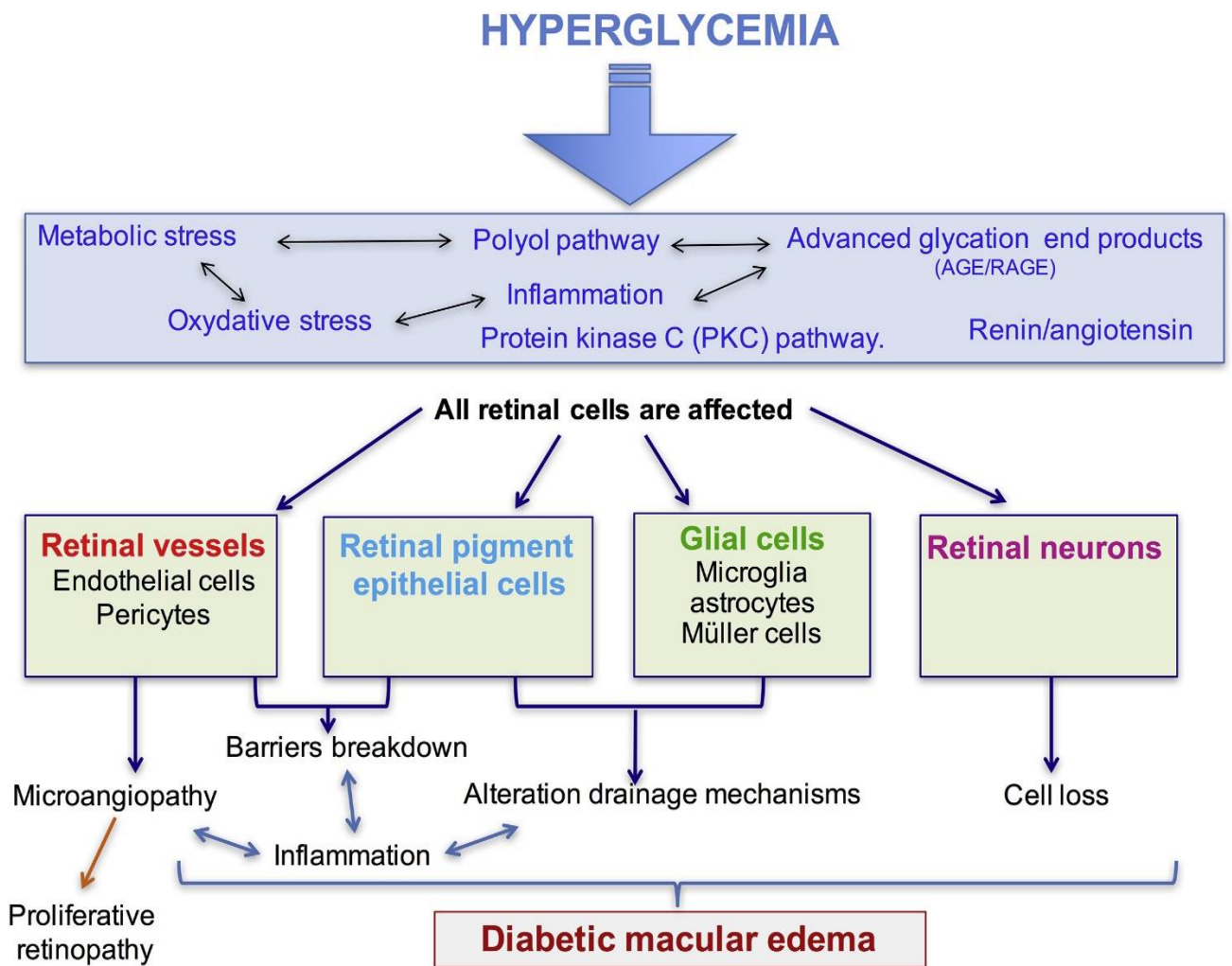


Figure 5 : Représentation schématique de la physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique (43).

#### 4. FORMES CLINIQUES

Plusieurs classifications de l'œdème maculaire diabétique existent selon les examens complémentaires utilisés : angiographie à la fluorescéine, photographie couleur du fond d'œil ou Optical Coherence Tomography (OCT).

La classification historique se base sur l'angiographie à la fluorescéine et distingue les œdèmes maculaires focaux, diffus et mixtes (44). L'OMD focal correspond à une diffusion localisée à partir des micro-anévrysmes, souvent associée à une couronne d'exsudats. L'OMD diffus implique une dilatation majeure du lit capillaire avec une diffusion généralisée, donnant fréquemment un œdème maculaire cystoïde.

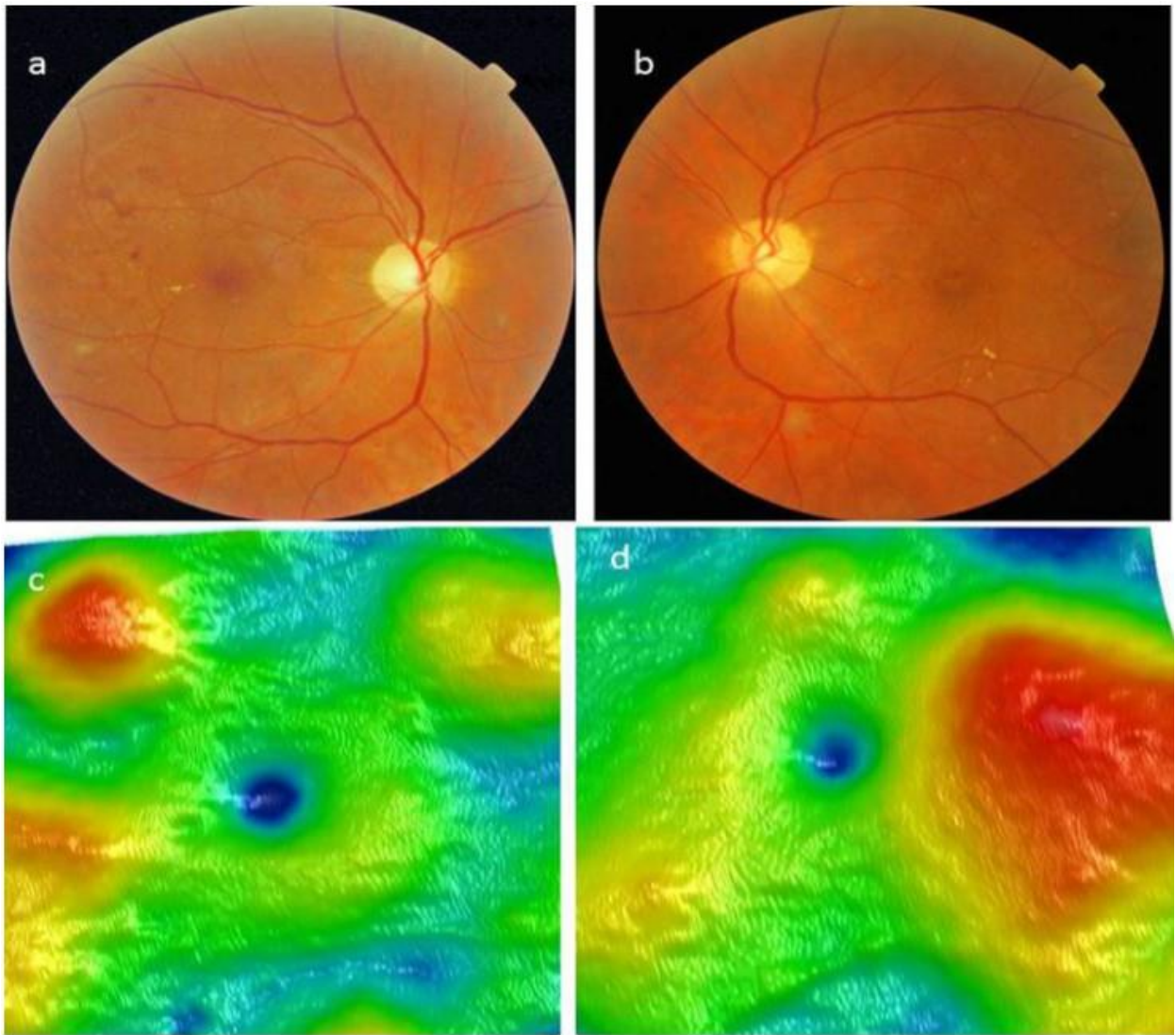


Compte tenu de la définition vague des différents stades et du peu de valeur pronostique cette classification est peu utilisée (45).

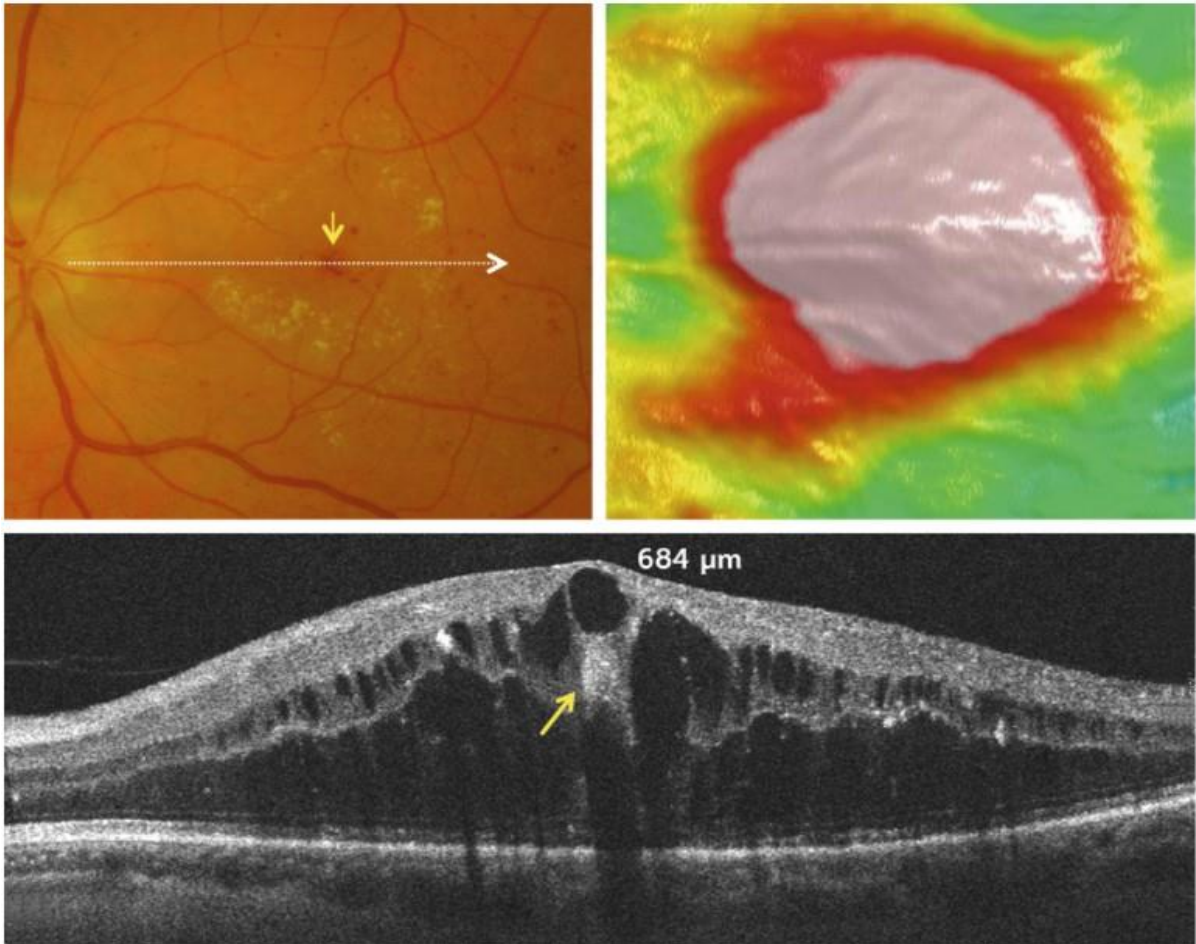
Une classification plus moderne et plus utilisée en pratique a été proposée par la Société Française du Diabète et la Société Française d’Ophtalmologie. Elle reprend la classification internationale de l’American Academy of Ophthalmology et se base sur la localisation de l’œdème et des critères pronostics péjoratifs éventuellement associés (9).

<b>OMD minime</b>	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants du centre de la macula
<b>OMD modéré</b>	Épaississement rétinien ou exsudats secs s’approchant du centre de la macula mais n’atteignant pas le centre
<b>OMD sévère</b>	Épaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la macula
<b>OMD « tractionnel »</b>	Épaississement rétinien maculaire associé à une traction vitréo-maculaire ou à une membrane épi maculaire
<b>Éléments péjoratifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ischémie maculaire : occlusion étendue des capillaires maculaires, avec au minimum un doublement du diamètre normal de la zone avasculaire centrale (ZAC)</li> <li>– placard exsudatif rétro fovéolaire</li> <li>– atrophie étendue des photorécepteurs au centre de la macula</li> </ul>

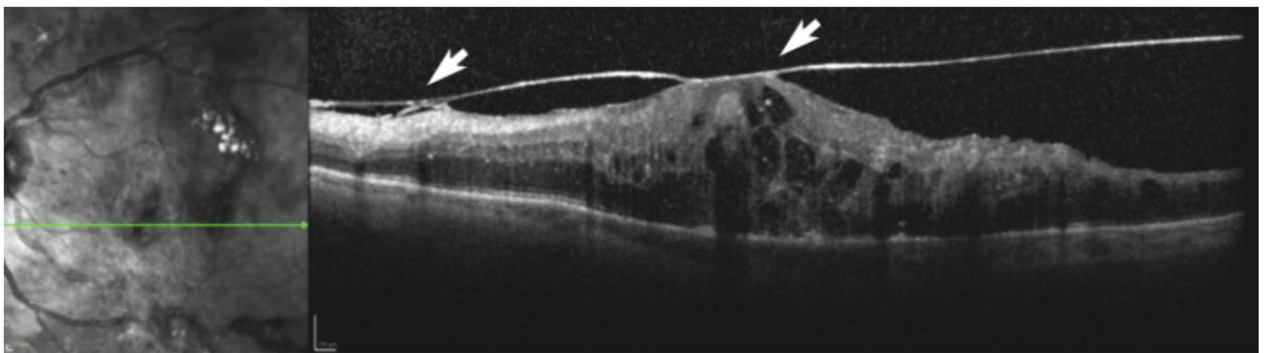
Tableau 2 : Classification de l’OMD (9)



*Figure 6 : OMD minime (à gauche) et OMD modéré (à droite). En haut, photographie couleur du fond d'œil : exsudats secs et hémorragies ponctiformes du pôle postérieur. En bas, cartographie : en rouge l'OMD, en bleu la fovéa au centre (38).*



*Figure 7 : OMD sévère. En haut à gauche, photographie couleur du fond d'œil : couronne d'exsudats secs autour d'un macro anévrysme (flèche) et hémorragies du pôle postérieur. En haut à droite : cartographie montrant l'épaississement important au niveau de la fovéa. En bas, coupe OCT passant par la fovéa : épaissement avec nombreuses logettes œdémateuses et macro anévrysme (flèche) (38).*



*Figure 8 : OMD « tractionnel ». Coupe OCT passant par la fovéa. Epaissement et nombreuses logettes œdémateuses associés à une traction vitréo-maculaire (flèches) (38).*



*Figure 9 : Ischémie maculaire. A gauche, photographie couleur du fond d'œil : vaisseaux occlus dans la région inféro-temporale de la macula. A droite, angiographie à la fluorescéine au temps tardif : Territoires de non-perfusion capillaire étendus, à l'origine d'un élargissement important de la ZAC (38).*

## 5. DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC

Des symptômes peu spécifiques (métamorphopsies, BAV, scotome) et la présence d'hémorragies ou d'exsudats dans la région maculaire peuvent faire suspecter la présence d'un œdème maculaire mais la réalisation d'examens complémentaires est systématique dans ce contexte.

La photographie couleur du fond d'œil permet d'évaluer la sévérité de la rétinopathie diabétique associée et d'avoir une référence pour le suivi.

L'angiographie à la fluorescéine permet d'étudier la vascularisation rétinienne après injection intra-veineuse d'un colorant. Elle permet d'observer par exemple une diffusion progressive du colorant au niveau de l'œdème et des microanévrismes ou des plages ischémiques. Elle sera ainsi réalisée pour rechercher les formes ischémiques en cas de signes évocateurs à l'examen biomicroscopique du fond d'œil, en cas de BAV profonde, en cas de mauvaise réponse thérapeutique ou avant traitement par laser maculaire focal.

L'OCT est l'examen de référence pour le diagnostic de l'OMD. Sa grande sensibilité permet un diagnostic positif précoce de l'OMD et une classification de celui-ci. Cet examen est indispensable pour le suivi. Il permet de relever les éléments de mauvais pronostic comme l'épaisseur maculaire même s'il n'existe pas de relation linéaire entre l'épaisseur maculaire et la BAV (46).

L'OCT angiographie est en cours d'évaluation en tant qu'alternative à l'angiographie classique.

## **C. TRAITEMENT DE L'ŒDEME MACULAIRE DIABETIQUE**

### **1. INJECTIONS INTRA VITREENNES**

Après la prise en charge des facteurs de risques, des traitements spécifiques peuvent être réalisés par voie intra oculaire à partir d'une AV <5/10 selon l'AMM mais possible dès 7/10 d'après les résultats de l'étude du Protocole T (47).

Les injections intra vitréennes (IVT) sont réalisées dans le corps du vitré, grâce à une aiguille de diamètre variable selon la molécule, à 3,5mm ou 4mm du limbe selon le statut phaqué ou pseudo phaqué du patient. Elles ont lieu dans une salle prévue à cet effet et en respectant les règles d'asepsie, après une anesthésie topique puis pose d'un blépharostat et désinfection à la povidone iodée. L'instillation d'un antibiotique topique n'est plus recommandée après le geste.

#### **a) LES ANTI VEGF**

Les anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge de plusieurs pathologies rétiniennes dont l'OMD. Comme nous l'avons vu, le VEGF joue un rôle prépondérant dans l'initiation et l'évolution de l'œdème.

Les contre-indications de cette classe thérapeutique sont : une grossesse, un antécédent cardiovasculaire récent (moins de trois mois) comme un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

La durée d'efficacité, c'est-à-dire le blocage du VEGF intravitréen, est d'environ un mois (48). Du fait de leur efficacité et de leur tolérance, ils sont considérés aujourd'hui, dans la plupart des recommandations, comme le traitement de référence de l'OMD (49).

## (1) RANIBIZUMAB

Le ranibizumab est un fragment humanisé se liant spécifiquement au VEGF-A. Il été autorisé en Europe en 2011 comme le premier traitement intravitréen de l'OMD, à une posologie mensuelle de 0,5 mg. Plusieurs études ont démontré l'efficacité du ranibizumab dans l'OMD. L'étude RISE et RIDE a prouvé une amélioration à 24 mois contre placebo (50) et l'étude RESTORE a montré que les patients traités par ranibizumab seul ou en association à la photo-coagulation laser avaient une meilleure acuité que ceux traités par laser uniquement (51). Plus le traitement par ranibizumab est initié tôt, meilleure est la récupération. De plus, l'acuité visuelle après les trois premières IVT est prédictive de l'acuité visuelle finale (52). D'après ces études le profil de sécurité est également rassurant avec un taux d'endophtalmies <0,1%.

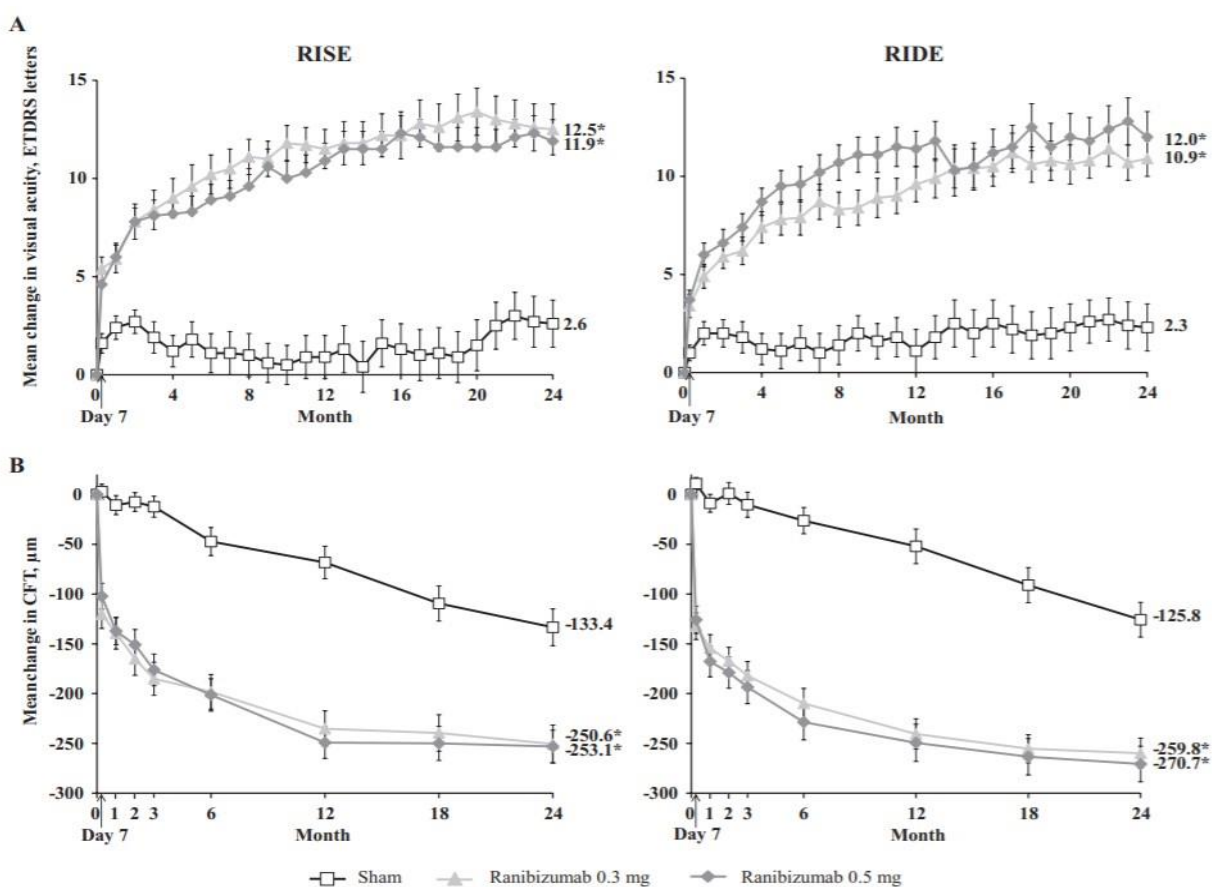


Figure 10 : Etude RISE and RIDE. Evolution de l'AV(A) et de l'épaisseur fovéolaire(B) sur 24mois. \*P<0,0001 (50)

## (2) AFLIBERCEPT

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinée humaine qui se lie au VEGF-A et au facteur de croissance placentaire (Placental Growth Factor, PGF). Elle a été évaluée pour le traitement de l'OMD dans les essais VISTA (aux USA), et VIVID (hors USA) (53). Les patients traités par aflibercept tous les mois ou tous les 2 mois pendant 1 an ont obtenu une AV meilleure qu'avec laser seul associée à une bonne tolérance. En 2015, l'aflibercept a obtenu l'AMM pour le traitement de l'OMD chez l'adulte. Le schéma thérapeutique consiste à réaliser des IVT mensuelles (2mg) pendant 5 mois puis bimestrielles jusqu'à la fin de la première année de traitement. Après ces 12 mois de traitement, l'intervalle entre les injections peut être élargi si la réponse clinique est satisfaisante (54).

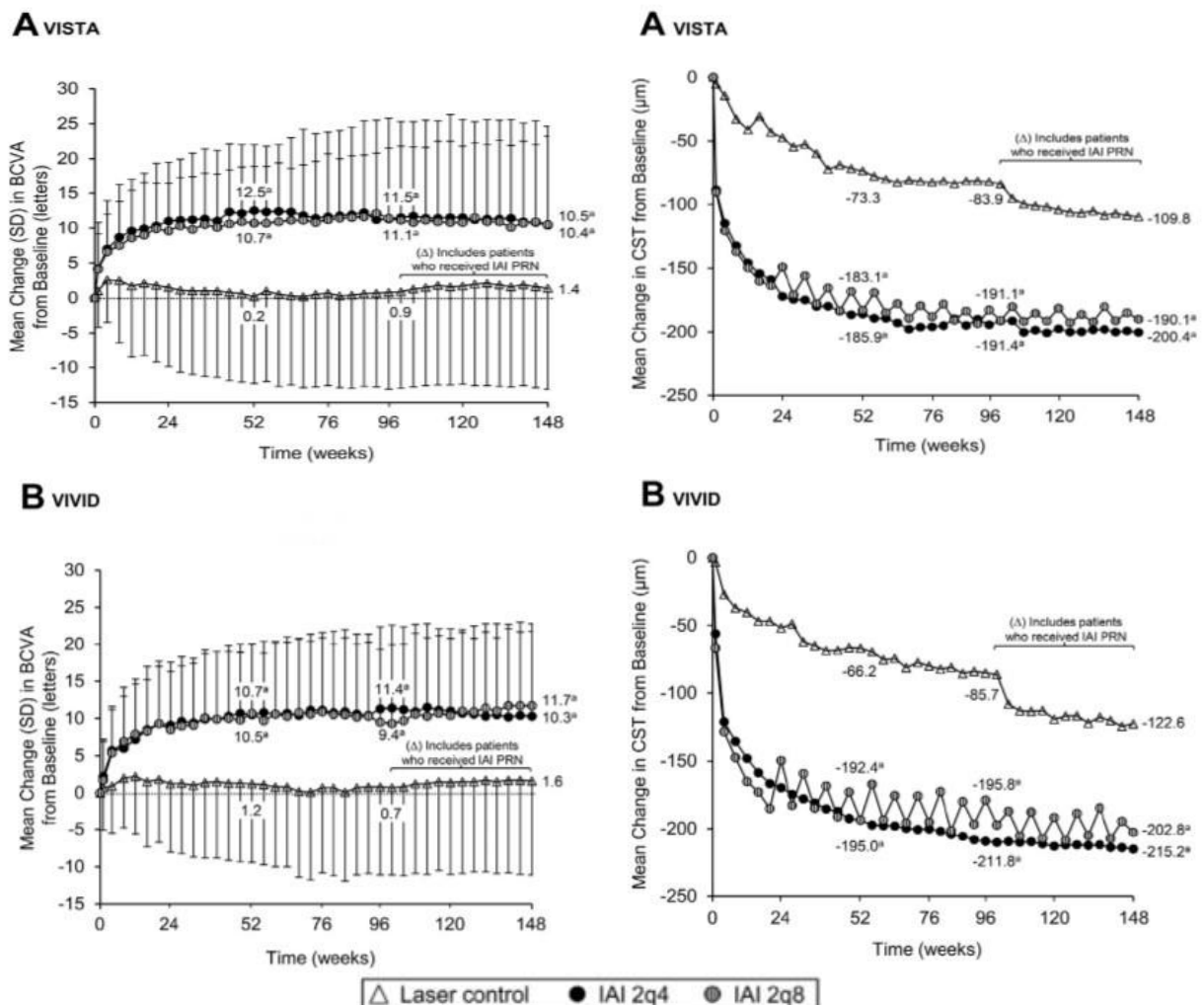


Figure 11 : Etude VISTA and VIVID. Evolution de l'AV(A) et de l'épaisseur fovéolaire(B) sur 148 semaines  
<sup>a</sup>P<0,0001 (53)



### **(3) BEVACIZUMAB**

Le Bevacizumab est une immunoglobuline G (IgG) monoclonale recombinée humanisée avec une forte affinité pour le VEGF-A. Il a démontré une efficacité significativement supérieure au traitement laser (55) et est utilisé hors AMM pour le traitement de pathologies oculaires dont l'OMD et la DMLA (56). La préparation est reconditionnée en pharmacie hospitalière sous une hotte à flux laminaire à partir de l'Avastin, médicament utilisé pour le traitement de différents types de cancers. Son utilisation présenterait un risque infectieux plus important que le ranibizumab et l'aflibercept (57).

L'étude pivot du Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.NET), nommée Protocole T, a comparé pendant 2 ans l'efficacité de ces 3 molécules (jugée sur l'amélioration de l'AV et de l'épaisseur maculaire). Elle n'a pas retrouvé de différence significative quant au gain d'AV entre l'aflibercept et le ranibizumab ni entre le ranibizumab et le bevacizumab mais seulement entre l'aflibercept et le bevacizumab. Quant à la diminution de l'épaisseur maculaire, elle était plus importante dans les groupes aflibercept et ranibizumab vs bevacizumab mais sans différence significative entre aflibercept et ranibizumab (49). Notons que dans cette étude le dosage du ranibizumab était de 0,3mg par injection alors qu'il est de 0,5mg en France.

#### **b) LES CORTICOSTEROÏDES**

Les corticoïdes ont été étudiés dans l'OMD car ils permettent de réduire la concentration et l'activité des cytokines inflammatoires. En effet, ils agissent à plusieurs niveaux en bloquant la production de VEGF et des facteurs d'inflammation, en inhibant la

leucostase et en maintenant la cohésion des jonctions serrées des cellules endothéliales permettant de renforcer la BHR. Ils ont démontré une efficacité dans le traitement de cette pathologie (58) mais le nombre élevé d'événements indésirables (cataracte et augmentation de la pression intraoculaire) peuvent être un facteur limitant. Les traitements par corticoïdes sont une bonne alternative pour les patients présentant un OMD réfractaire aux anti VEGF (59) ou des yeux pseudophaques.

Il existe deux glucocorticoïdes synthétiques utilisés pour traiter l'OMD : la dexaméthasone et l'acétonide de fluocinolone.

### **(1) DEXAMETHASONE**

L'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) contient 0,7 mg de dexaméthasone dans un système biodégradable de libération lente sur 6 mois avec une concentration intravitréenne maximale à 2 mois et un passage systémique très faible (60). L'étude PLACID de 2013, a montré une supériorité du traitement par Ozurdex et laser focal comparé au laser seul (61). L'étude BEVORDEX de 2014 a retrouvé une acuité visuelle comparable entre le bevacizumab et la dexaméthasone à un an avec moins d'injections pour ce dernier (2,7 vs 8,6 injections) (62). Le gain en acuité visuelle est plus important pour les patients naïfs que ceux résistants aux traitements anti-VEGF (63). Ozurdex® est également associé à l'apparition d'une cataracte et une augmentation de la pression intraoculaire.(64).

Il est autorisé chez l'adulte pour le traitement de l'OMD en Europe depuis 2015 dans les cas suivants :

- acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 après optimisation de la prise en charge du diabète

- chez le patient pseudophaque

- chez le patient phaqué, pour lequel un traitement non-corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible ou lorsqu'il existe des contre-indications ou une mauvaise réponse au traitement par anti-VEGF. Dans ce cas, il devra être prévenu du risque de cataracte.

Le traitement est contre indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré, en cas d'aphaquie, d'implant à fixation irienne ou de chambre antérieure avec rupture de la capsule postérieure, en cas d'iridectomie périphérique de grande taille ou d'antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose) (65).

## **(2) ACETONIDE DE FLUOCINOLONE**

Iluvien® est un dispositif intravitréen de libération prolongée de fluocinolone pendant 2 à 3 ans avec une amélioration significative de la meilleure acuité visuelle corrigée à 3 ans par comparaison au traitement simulé (66). Malgré un taux important de cataractes, il a reçu l'AMM pour le traitement de l'OMD et ce en cas de baisse d'acuité visuelle associée à l'OMD chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est insuffisante. Il est nécessaire que les patients soient déjà traités efficacement par corticoïdes sans augmentation de la pression intra-oculaire et c'est donc un traitement de dernière intention (67).

Il existe un autre implant à libération prolongée de fluocinolone, Retisert®, mais il n'a pas l'AMM en France.

Par ailleurs, le traitement par corticoïde de type triamcinolone (KENACORT RETARD®) n'est pas approuvé pour le traitement de l'OMD.

## 2. TRAITEMENT LASER

Le mécanisme n'est pas parfaitement connu. La brûlure thermique par le laser au niveau de l'épithélium pigmentaire entraînerait une atrophie localisée avec une diminution du débit sanguin rétinien. Ceci diminuerait l'hypoxie du tissu rétinien restant et ainsi la sécrétion de VEGF. Le laser permet également l'arrêt de la diffusion des micro-anévrismes et une résorption de l'œdème présent (68,69). Le laser focal est destiné à l'OMD avec atteinte focale en visant les zones de fuite en angiographie comme les macro-anévrismes, et la grille maculaire permet de traiter des formes plus sévères ciblant les zones étendues d'épaississement rétinien.

Pour le traitement par laser, un verre de contact est appliqué sur l'œil à traiter après anesthésie locale par collyre. Il permet d'accéder à la rétine du patient, installé dans la même position que devant une lampe à fente. Différents types de lasers sont utilisés : l'argon bleu-vert, l'argon monochromatique vert, ou le laser YAG (Yttrium Aluminium Garnet) à fréquence doublée de 532nm de longueur d'onde.

L'étude ETDRS a évalué la photocoagulation au laser sur l'OMD et a démontré pour la première fois l'efficacité de ce traitement de manière focale ou en grille maculaire (70). Après 1980, il est devenu le traitement de référence pour l'OMD même si le traitement par laser argon stabiliserait l'AV plutôt que de l'augmenter (71,72). Il peut cependant entraîner des effets secondaires comme la majoration initiale de l'œdème maculaire et une atrophie chorio-rétinienne s'élargissant progressivement entraînant des scotomes et un risque de néovascularisation (73,74).

Depuis l'apparition des IVT son champ d'application a été réduit mais il reste indiqué en première intention pour les OMD focaux extra-centraux constituant une menace pour la fonction visuelle et en complément des IVT si l'œdème persiste malgré celles-ci.

### 3. AUTRES THERAPEUTIQUES

L'association anti-VEGF et corticostéroïde ne montre pas de bénéfice comparé à une monothérapie et le profil de tolérance est également moins bon (75,76).

La chirurgie est indiquée dans certains cas, notamment pour l'OMD avec une part « tractionnelle » (membrane épirétinienne ou traction vitréo-rétinienne).

Afin d'évaluer la qualité de vie, différents tests existent comme le « Short Form Health Survey » (SF-12), le « EuroQol-5 dimension survey » (EQ-5D) ou le questionnaire du « National Eye Institute Visual Function Questionnaire » (NEI-VFQ-25). Ce dernier est le plus utilisé dans les études mais, contenant 25 items répartis sur 15 pages, il est peu usité en pratique courante du fait du temps nécessaire à le remplir puis l'interpréter.

Au total, l'amélioration des facteurs systémiques est importante pour la prise en charge des OMD et doit être associée à des traitements plus spécifiques. Le laser a toujours un intérêt pour les œdèmes extra fovéolaires avec une atteinte de la fonction visuelle. Pour les OMD affectant la fovéa, les IVT sont le traitement de choix. Les anti-VEGF actuels associent efficacité et sécurité d'utilisation et sont donc les molécules de première intention pour le traitement. Les injections de corticoïdes ont montré leur efficacité mais leurs effets secondaires en font des traitements de seconde intention dans la majorité des recommandations internationales (77).

## **D. SYNDROME D'APNEES HYPOPNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL**

### **1. DEFINITION**

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est caractérisé par un collapsus des voies aériennes supérieures pendant le sommeil, entraînant une fragmentation de celui-ci et des épisodes répétés d'hypoxie.

Selon l'American Academy of Sleep Medicine et la Société de Pneumologie de Langue Française, la présence du critère A ou B et du critère C est nécessaire au diagnostic positif (78) :

A- Somnolence excessive diurne non expliquée par d'autres facteurs

B- Au moins 2 des critères suivants : - Sommeil non réparateur

- Trouble de la concentration

- Fatigue diurne

- Ronflements sévères quotidiens

- Nycturie avec plus d'une miction par nuit

- Sensation d'étouffement pendant le sommeil

C- Critère polysomnographique ou polygraphique avec un indice apnée-hypopnée (IAH, qui représente le nombre d'apnées et d'hypopnées par heure)  $\geq 5$ .

L'apnée est définie par un arrêt du débit des voies aériennes supérieures pendant au moins 10 secondes. Elle est obstructive, centrale, ou mixte suivant la présence ou non d'efforts ventilatoires.

L'hypopnée correspond quant à elle à une diminution du débit aérien de base de 50% et plus, ou moins de 50% mais associée à des micro-éveils et/ou une désaturation en oxygène d'au moins 3%.

La sévérité du SAHOS est déterminée principalement par L'IAH :

- $5 \leq \text{IAH} < 15$  : SAHOS léger
- $15 \leq \text{IAH} < 30$  : SAHOS modéré
- $30 \leq \text{IAH}$  : SAHOS sévère

La somnolence diurne, évaluée par l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS), est la propension quasi irrésistible à s'endormir en l'absence de stimulation. Elle peut être légère (accentuation de la somnolence physiologique), modérée (endormissement involontaire dans des situations passives comme le fait d'être assis sur une chaise) ou sévère (endormissement dans une situation active comme la conduite ou pendant une conversation) (79).

Le ronflement est un symptôme quasi constant, très évocateur de SAHOS lorsqu'il survient quotidiennement avec une forte intensité (perçu à travers une porte close) (80). Les épisodes d'apnées constatés par l'entourage sont fréquemment associés et de bonne valeur prédictive (81,82).

## **2. EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE**

Le SAHOS est une pathologie fréquente qui peut toucher des individus de tout âge (83). Dans les populations caucasiennes entre 30 et 60 ans elle touche 2% à 6% des femmes et 4% à 8% des hommes (84) mais le sexe-ratio s'équilibre avec la ménopause (85). Sa fréquence augmente cependant avec l'âge (81,86), l'IMC (87), le périmètre cervical (81), le tabagisme (88,89) et les anomalies de la morphologie cervico-faciale (micro ou rétrognatisme) (90). La prévalence des SAHOS asymptomatiques serait très importante, proche des 24% (91,92).

Le SAHOS est associé aux pathologies cardiovasculaires (93–100) et partage avec la RD de nombreuses caractéristiques physiopathologiques comme l'inflammation, le stress

oxydatif, le profil lipidique et la sécrétion de VEGF (101–105). Il est aussi associé à la neuropathie et la néphropathie diabétiques (106,107) et favorise l'insulinorésistance(108). Il est ainsi très fréquent chez les diabétiques de type 2 : entre 54 et 86% selon les études (106,109–113). Pour cette raison, la Fédération Internationale du Diabète recommande le dépistage du SAHOS pour les patients diabétiques (114).

De plus, la prévalence du SAHOS parmi les patients avec OMD est estimée à 31% (115) et de nombreuses études suggèrent en effet l'association entre SAHOS et complications chroniques diabétiques (106,116–119).

### **3. COMPLICATIONS**

Le SAHOS est un facteur de risque de troubles métaboliques, pulmonaires, cardiovasculaires, neurovasculaires, neurocognitifs, d'accidents de la route et du travail (120–122). Il multiplierait par 6 le risque de syndrome métabolique, qui est défini par un périmètre abdominal de plus de 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme, avec la présence d'au moins 2 des critères suivants :

- hypertension artérielle traitée ou non
- glycémie à jeun  $\geq 1\text{g/l}$  ou diabète connu
- hypertriglycémie  $\geq 1,5\text{ g/l}$
- HDL-cholestérol  $< 0,5\text{g/l}$  chez l'homme et  $< 0,4\text{g/l}$  chez la femme (123).

L'hypoxémie, la déstructuration du sommeil et la somnolence diurne entraînent des conséquences neurocognitives et psychologiques (124), allant de troubles mnésiques et de la concentration avec un allongement du temps de réaction à un authentique syndrome dépressif (125). La somnolence favorise les accidents de la route (126), l'absentéisme (127) et les accidents du travail (128,129).



## 4. OUTILS DIAGNOSTIQUES

Un SAHOS même asymptomatique entraîne une augmentation de la morbi-mortalité (130,131). Depuis de nombreuses années il est prouvé que les patients atteints ont plus de complications post opératoires (132–136) et plus de comorbidités comme cité précédemment. Il est donc essentiel que le diagnostic soit fait rapidement. Cependant, 82% des hommes et 92% des femmes avec une atteinte modérée ou sévère ne seraient pas diagnostiqués (137,138).

Le questionnaire STOP BANG est concis et facile à utiliser. Initialement utilisé en pré opératoire, il a été validé pour les patients chez qui l'on recherche un SAHOS.

Il contient 8 questions avec une réponse par OUI (1 point) ou par NON (0 point) :

- Ronflement (Snoring)
- Fatigue diurne excessive (Tiredness)
- Apnées observées par l'entourage (Observed)
- Hypertension artérielle traitée ou non (Pressure)
- IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> (Body Mass Index)
- Age supérieur à 50 ans (Age)
- Périmètre cervical supérieur à 40 cm (Neck)
- Sexe masculin (Gender)

Le score est donc compris entre 0 et 8 points et il est positif à partir de 3 points. Ce seuil a en effet montré une très bonne sensibilité avec une capacité à détecter 93% des formes modérées et 100% des formes sévères (139). La spécificité pour ce même seuil est mauvaise (47% et 37% respectivement) avec un taux de faux positifs élevé. Plus le score est élevé, plus la probabilité de SAHOS sévère augmente (81,9% avec un score à 8) (140–142).

Nous pouvons citer d'autres outils moins utilisés comme le score de Berlin (143,144), l'indice OSA 50 (Observed, Snoring, Apnea, Age > 50 ans) ou encore le score de Mallampati, utilisé classiquement en anesthésie pour prévoir la difficulté d'une intubation oro-trachéale (145).

## **5. CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC**

La polysomnographie est l'examen de référence pour le diagnostic du SAHOS, elle est réalisée en laboratoire du sommeil où 7 paramètres sont enregistrés :

- Electrocardiogramme
- Électro-oculogramme
- Électroencéphalogramme
- Électromyogramme
- Oxymétrie
- Efforts respiratoires
- Débits aériens naso-buccaux.

L'IAH ne serait pas influencé par le fait de dormir en laboratoire et la polygraphie resterait représentative du « vrai » sommeil (146). Mais cet examen est coûteux, chronophage et les délais d'attente sont importants.

La polygraphie ventilatoire nocturne est une bonne alternative, elle se réalise classiquement en laboratoire du sommeil avec enregistrement sur au moins 6 heures de 4 paramètres : l'électrocardiogramme, l'oxymétrie de pouls, mouvements respiratoires et mesure des débits aériens naso-buccaux. En cas de résultat discordant, le diagnostic de SAHOS sera confirmé par polysomnographie.

Le nombre de patients bénéficiant du dépistage a augmenté drastiquement. Ainsi, les centres proposant le diagnostic par poly(somno)graphie font face à une forte affluence qu'ils ont du mal à juguler (147,148). Des études ont montré que le diagnostic à domicile grâce à une machine portable se présentait comme une alternative fiable à celui réalisé classiquement en laboratoire du sommeil (149–152).

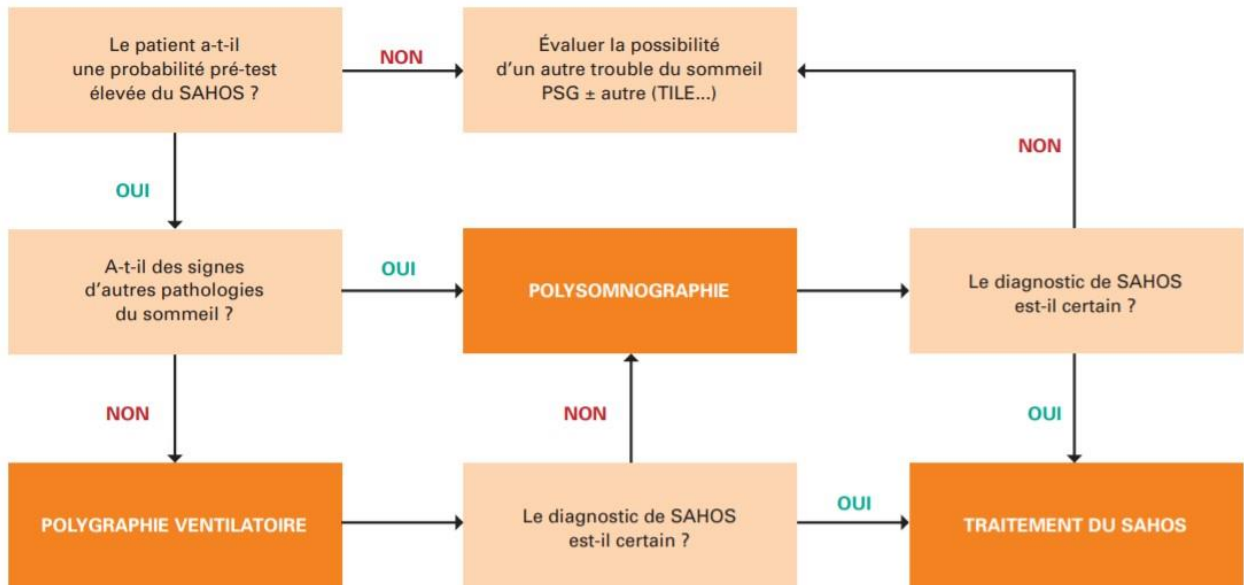


Figure 12 : Stratégie diagnostique pour un patient suspect de SAHOS (153)

## 6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Pour une prise en charge adaptée, des règles hygiéno-diététiques sont indispensables comme le sevrage alcoolique, tabagique et l'arrêt des traitements hypnotiques ou sédatifs (154–158). Cette prise en charge apporte une amélioration de la qualité de vie des patients, des comorbidités associées et des facteurs économiques et de productivité (159–165).

Le traitement de référence du SAHOS est la pression positive continue (PPC ou CPAP pour continuous positive airway pressure), un dispositif de ventilation nasale et/ou buccale permettant d'éviter le collapsus des voies aériennes supérieures lors du sommeil. Elle est recommandée pour un IAH > 30, ou un IAH < 30 associé à une somnolence diurne

excessive. Pour le SAHOS léger ou modéré, l'indication est fonction des symptômes associés et des comorbidités notamment cardio-vasculaires (166).

La deuxième option est l'orthèse d'avancée mandibulaire, un dispositif mécanique prenant appui sur les os maxillaires et permettant de dégager le carrefour aéro-pharyngé afin d'éviter son collapsus lors du sommeil. Son coût est bien moindre que la PPC et elle est indiquée pour un SAHOS modéré, sans comorbidités cardiovasculaires.

On retrouve en dernière intention la chirurgie.



*Figure 13 : Orthèse d'avancée mandibulaire Somnofit® (à gauche), Masque oro-nasal de PPC Mirage Quattro® RESMED (à droite)*

## E. RATIONNEL DE L'ETUDE

Le SAHOS et le diabète de type 2 sont des pathologies fréquentes chez l'adulte et souvent associées (167,168). En effet, chez les diabétiques de type 2, le SAHOS serait présent dans 23% des cas et multiplierait par 3 le risque de maculopathie (110,118).

Le SAHOS est associé de façon indépendante à une augmentation du stress oxydatif, à des troubles de la régulation microvasculaire et est également une cause d'hypoxie nocturne sévère. Il est ainsi licite d'imaginer que le SAHOS joue un rôle dans l'apparition de l'OMD.

En effet, la macula consomme plus d'oxygène dans l'obscurité. Ainsi des épisodes de désaturation nocturne peuvent s'accompagner d'une hypoxie maculaire responsable d'une production de VEGF et de cytokines inflammatoires (169) entraînant une hyperperméabilité de la BHR interne (170). L'EP permet le drainage de la rétine externe vers la choroïde par transport actif avec l'aide des cellules de Müller (171). L'hypoxie affectant également l'EP, les mécanismes de résorption de l'œdème sont ainsi compromis (172). Le SAHOS est aussi responsable de poussées hypertensives par activation du système sympathique pouvant aggraver le tableau (173).

De plus, le SAHOS entraîne un stress oxydatif, une inflammation systémique avec formation de produits terminaux avancés de glycation (« advanced glycation products ») (174) et une insulino-résistance (175) qui contribuent à la formation de l'œdème (176). Cependant, la majorité des études se sont concentrées sur la relation de la RD avec le SAHOS et peu ont analysé le lien de ce dernier avec l'OMD. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la fréquence du SAHOS au sein d'une population de diabétiques de type 2 avec et sans OMD afin d'étudier la relation entre la présence de l'apnée du sommeil et l'apparition d'un œdème.

## **II. MATERIELS ET METHODES**

### **A. TYPE D'ETUDE**

Il s'agit d'une étude prospective bi-centrique et observationnelle réalisée dans la région des Hauts de France entre novembre 2019 et juin 2021.

#### **1. POPULATION ETUDIEE**

Nous avons inclus tous les patients vus en consultation âgés de plus de 18 ans, atteints de RD tous stades confondus, compliquée ou non d'un OMD et présentant un score STOP-BANG  $\geq 3$ . Les inclusions ont été réalisées au sein des services d'ophtalmologie du CHU de Lille et du CH de Douai entre novembre 2019 et juin 2021. Il était proposé à tous les patients de réaliser une polygraphie ventilatoire pour la recherche du SAHOS. Cet examen se déroulait dans les services de pneumologie et d'analyse du sommeil du CHU de Lille ou du CH de Douai selon le lieu de recrutement.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient majeur
- Présence d'une rétinopathie diabétique peu importe le stade
- Patient n'ayant pas eu de dépistage antérieur du SAHOS
- STOP BANG  $\geq 3$

Les critères d'exclusion étaient :

- Femme enceinte
- Allaitement
- Patient ne réalisant pas le dépistage par polygraphie ventilatoire

- Décollement de rétine
- Antécédent de vitrectomie
- Cataracte opérée il y a moins d'un an
- Autres causes d'œdème maculaire (DMLA, membrane épi-rétinienne, traction vitréo-maculaire, infection ou inflammation chronique)

## **2. DONNEES RECUEILLIES**

Les données étaient anonymisées après l'inclusion. L'analyse et la collecte des données ont été déclarées à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Le consentement oral des patients était recherché.

Lors de l'examen et à l'aide du dossier médical, les données suivantes étaient recueillies:

- Les données anthropométriques (âge, sexe, IMC, tour de cou)
- La présence d'une HTA traitée ou non
- L'Hba1c
- La durée du diabète depuis son diagnostic et son traitement ou non par insuline
- L'acuité visuelle à l'inclusion exprimée selon l'échelle de Monoyer
- Le grade de la RD (minime, modérée, sévère ou proliférative)
- Le grade de l'OMD (absent, minime ou modéré, sévère)
- L'épaisseur fovéolaire en  $\mu\text{m}$  mesurée sur l'OCT avant le début des IVT (« épaisseur maculaire centrale » ou EMC)
- La réalisation ou non d'une pan-photocoagulation ou d'une photocoagulation focale au laser
- La réalisation d'IVT d'anti-VEGF ou d'Ozurdex
- Le score au questionnaire STOP BANG

### **3. PROTOCOLE DE POLYGRAPHIE ET D'IMAGERIE OCT**

Les polygraphies ont été réalisées dans les services de pneumologie et d'analyse du sommeil du CHU de Lille et du CH de Douai. L'appareil de polygraphie utilisé dans les deux services était le modèle NOX-T3 de ResMed. L'appareil d'OCT utilisé au CHU de Lille pour la mesure de l'épaisseur fovéolaire était un modèle Spectralis® (Heidelberg Engineering) tandis qu'au CH de Douai il s'agissait d'un RS-3000 Advanced II® (Nidek).

#### **B. OBJECTIF DE L'ETUDE ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL**

Cette étude a pour objectif principal de déterminer si l'œdème maculaire diabétique compliquant la rétinopathie diabétique est plus souvent associé à un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil que la rétinopathie seule. Pour cela nous avons étudié la prévalence du SAHOS au sein d'un groupe de patients présentant une RD compliquée ou non d'un OMD. Le critère de jugement principal était la présence d'un SAHOS défini par un IAH  $\geq 5$ .

#### **C. OBJECTIFS ET CRITERES SECONDAIRES**

Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

- Recherche d'un lien entre la sévérité du SAHOS et celle de l'OMD
- Recherche d'une association entre la durée du diabète et la présence du SAHOS
- Recherche d'une association entre l'équilibre du diabète et la présence du SAHOS



## **D. ANALYSES STATISTIQUES**

Les paramètres qualitatifs ont été exprimés en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres quantitatifs ont été exprimés en termes de moyenne et de déviation standard ou de médiane et d'intervalle interquartile. La distribution de ces paramètres a été analysée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk.

Les comparaisons entre les deux groupes ont été réalisées à l'aide des tests de Fisher et de l'ANOVA.

La durée du diabète et l'hémoglobine glyquée ont été comparées entre les patients présentant un SAHOS et les patients ne présentant pas de SAHOS, par un test t de Student.

L'association entre la présence d'un SAHOS et la présence d'un œdème maculaire diabétique a été évaluée par un modèle linéaire mixte généralisé (distribution binomiale et lien logit) en tenant compte de la corrélation entre les yeux d'un même patient.

L'association entre la sévérité du SAHOS (parmi les patients ayant un SAHOS) et la sévérité de l'œdème maculaire diabétique a été évaluée par un modèle linéaire mixte généralisé (distribution multinomiale et lien logit cumulé) en tenant compte de la corrélation entre les yeux d'un même patient.

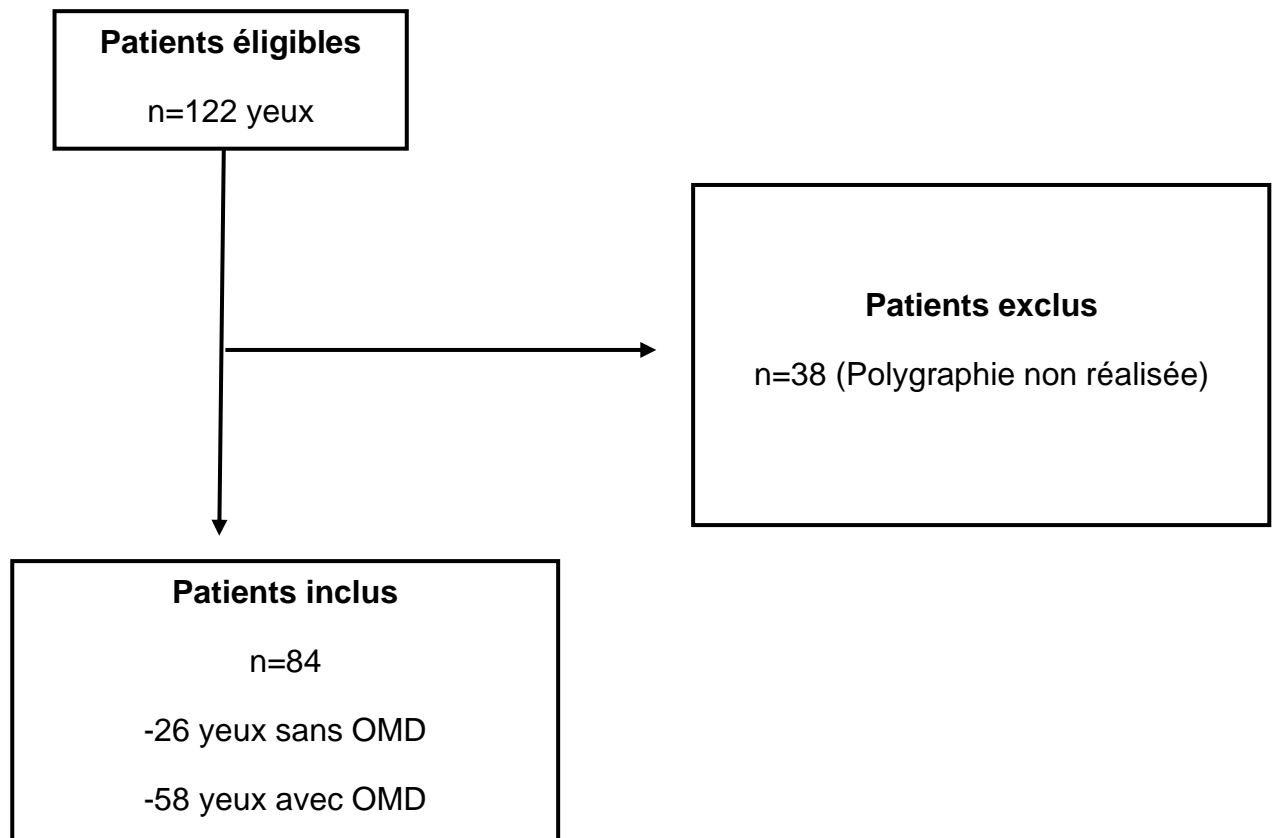
Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

### III. RESULTATS

#### A. DESCRIPTION DE LA POPULATION

##### 1. FLOW CHART

Sur les 122 yeux éligibles, 38 ont été exclus et 84 ont donc été inclus pour l'analyse finale comme présenté ci-dessous.



*Figure 14 : Flow chart de l'étude*

## 2. POPULATION TOTALE

Nous avons inclus 84 yeux issus de 42 patients de novembre 2019 à juin 2021 au sein des services d'ophtalmologie du CHU de Lille et du CH de Douai. L'échantillon était composé de 46 yeux issus de sujets masculins (54,8%) et 38 yeux de sujets féminins (45,2%). L'âge moyen était de  $63 \pm 10$  ans. L'IMC moyen était de  $33 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>. L'Hba1c moyenne était de  $8,4 \pm 3,4$ %. La durée moyenne du diabète était de  $17,3 \pm 8,7$  ans. L'acuité visuelle médiane à l'inclusion était de 0,8 [0,6 – 1,0] sur l'échelle de Monoyer. Parmi les 84 yeux, 35 (41,7%) présentaient une RD minime, 30 (35,7%) une RD modérée, 14 (16,7%) une RD sévère et 5 (5,9%) une forme proliférante. L'OMD était absent pour 26 yeux (31%) alors que 38 (45%) présentaient une forme minime ou modérée et 20 (24%) une forme sévère.

Les caractéristiques cliniques et biologiques sont résumées dans le Tableau 3.

<b>Age, moyenne <math>\pm</math> DS, années</b>	63 $\pm$ 10
<b>Sexe masculin, n (%)</b>	46 (54,8%)
<b>IMC, moyenne <math>\pm</math> DS, kg/m<sup>2</sup></b>	33 $\pm$ 5,4
<b>Tour de cou, moyenne <math>\pm</math> DS, cm</b>	42,8 $\pm$ 3,5
<b>HTA traitée ou non, n (%)</b>	70 (83%)
<b>Hba1c, moyenne <math>\pm</math> DS, %</b>	8,4 $\pm$ 3,4
<b>Durée du diabète, moyenne <math>\pm</math> DS, années</b>	17,3 $\pm$ 8,7
<b>Insulinothérapie, n (%)</b>	31 (73,8%)
<b>AV, médiane (Q1 ; Q3)</b>	0,8 [0,6-1,0]
<b>Grade RD, n (%)</b>	
<b>Minime</b>	35 (41,7%)
<b>Modérée</b>	30 (35,7%)
<b>Sévère</b>	14 (16,7%)
<b>Proliférative</b>	5 (5,9%)
<b>Grade OMD, n (%)</b>	
<b>Absent</b>	26 (31%)
<b>Minime à modéré</b>	38 (45%)
<b>Sévère</b>	20 (24%)
<b>EMC, moyenne <math>\pm</math> DS, <math>\mu</math>m</b>	301 $\pm$ 121
<b>IVT, n (%)</b>	
<b>Ozurdex</b>	5 (6%)
<b>Anti-VEGF</b>	21 (25%)
<b>STOP BANG, médiane (Q1 ; Q3)</b>	5 [4-6]

*Tableau 3 : Caractéristiques des patients inclus*

*Légende : IMC : Indice de Masse Corporelle ; HTA : HyperTension Artérielle ; Hba1c : Hémoglobine Glyquée ; AV : Acuité Visuelle ; RD : Rétinopathie Diabétique ; OMD : Œdème Maculaire Diabétique ; EMC : épaisseur maculaire centrale, IVT : Injection Intra Vitréenne*

### 3. COMPARAISON DES GROUPES

Parmi les 84 yeux, 58 présentaient un OMD (OMD+) et 26 en étaient exempts (OMD-). Les patients OMD+ avaient un tour de cou statistiquement plus important que les patients OMD- ( $43,4 \pm 3,4$  cm vs  $41,2 \pm 3,1$  cm ;  $p=0,01$ ). L'EMC était statistiquement plus élevée dans le groupe OMD+ ( $324 \pm 136$   $\mu$ m vs  $243 \pm 38$   $\mu$ m ;  $p=0,005$ ). Aucun patient du groupe OMD- ne présentait d'antécédent d'IVT ou de photocoagulation focale. L'ensemble des comparaisons entre les deux groupes est présenté dans le tableau 4.

	<b>OMD – (n=26)</b>	<b>OMD + (n=58)</b>	<b>P</b>
<b>Age, moyenne ± DS, années</b>	64 ± 11	63 ± 9,4	0,56
<b>Sexe masculin, n (%)</b>	13 (50%)	25 (56,9%)	0,64
<b>IMC, moyenne ± DS, kg/m<sup>2</sup></b>	32 ± 5,4	34 ± 5,4	0,26
<b>Tour de cou, moyenne ± DS, cm</b>	41,2 ± 3,1	43,4 ± 3,4	0,01*
<b>HTA traitée ou non, n (%)</b>	20 (76,9%)	50 (86,2%)	0,35
<b>Hba1c, moyenne ± DS, %</b>	8,5 ± 3	8,3 ± 3,6	0,76
<b>Durée du diabète, moyenne ± DS, années</b>	18,9 ± 8,2	16,5 ± 8,8	0,27
<b>Insulinothérapie, n (%)</b>	16 (61,5%)	46 (79,3%)	0,11
<b>AV, médiane (Q1 ; Q3)</b>	0,9 (0,7-1,0)	0,8 (0,5-0,9)	0,13
<b>Grade RD, n (%)</b>			0,56
<b>Minime</b>	14 (53,8%)	21 (36,2%)	
<b>Modérée</b>	8 (30,8%)	22 (37,9%)	
<b>Sévère</b>	3 (11,5%)	11 (19%)	
<b>Proliférative</b>	1 (3,9%)	4 (6,9%)	
<b>EMC, moyenne ± DS, µm</b>	243 ± 38	324 ± 136	0,005*
<b>IVT, n (%)</b>			
<b>Ozurdex</b>	0	5 (8,6%)	0,32
<b>Anti-VEGF</b>	0	21 (36,2%)	<0,001*
<b>Traitement laser</b>			
<b>Pan-photocoagulation</b>	10 (38,5%)	25 (43,1%)	0,81
<b>Photocoagulation focale</b>	0	2 (3,4%)	1
<b>STOP BANG, médiane (Q1 ; Q3)</b>	4 (4-6)	5 (4-6)	0,15

Tableau 4 : Comparaison de groupes OMD+ et OMD- \*Statistiquement significatif, p<0,05

## B. RESULTAT PRINCIPAL

Un SAHOS (IAH $\geq$ 5) a été retrouvé chez 54 patients (64,3%). Parmi les 58 yeux OMD+, 44 étaient associés à un SAHOS (75,9%) alors que seulement 14 ne l'étaient pas (24,1%). Quant aux yeux OMD-, 10 étaient associés au diagnostic de SAHOS (38,5%) tandis que 16 ne l'étaient pas (61,5%). Ceci représente un risque statistiquement significatif pour les yeux avec OMD d'être associés à un SAHOS sous-jacent (Odds Ratio (OR)=6,33 [1,40-28,59]) (p=0,018). Ces résultats sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

	OMD -	OMD +	P
Effectif	26	58	
Diagnostic de SAHOS n (%)			
Absent (IAH<5)	16 (61,5%)	14 (24,1%)	
Présent (IAH $\geq$ 5)	10 (38,5%)	44 (75,9%)	0,018

*Tableau 5 : Résultats de la polygraphie chez les patients avec (OMD+) et sans œdème (OMD-)*

## C. CRITERES SECONDAIRES

### **Recherche du lien entre la sévérité du SAHOS et la sévérité de l'OMD**

Parmi les patients avec SAHOS minime, 5 (31%) n'avaient pas d'OMD, 8 (50%) avaient un OMD minime ou modéré et 3 (19%) une forme sévère. Parmi ceux présentant un SAHOS modéré, 2 (16%) n'avaient pas d'OMD, 5 (41,5%) avaient un OMD minime ou modéré et 5 (41,5%) un OMD sévère. Quant aux yeux avec SAHOS sévère, 3 (11%) étaient exempts d'OMD, 13 (50%) avaient une forme minime ou modérée d'œdème et 10 (39%) présentaient un OMD sévère. On retrouvait une

possible relation entre la sévérité du SAHOS et celle de l'OMD mais avec une valeur qui n'était pas statistiquement significative (OR=1,91 [0,66-5,59]) (p=0,22). Cette tendance est visible dans le tableau 6.

	5≥ IAH ≥15	15≥ IAH ≥30	IAH ≥30	P
Effectif	16	12	26	
Diagnostic d'OMD, n (%)				
OMD absent	5 (31%)	2 (16%)	3 (11%)	
OMD minime ou modéré	8 (50%)	5 (41,5%)	13 (50%)	
OMD sévère	3 (19%)	5 (41,5%)	10 (39%)	0,22

*Tableau 6 : Association entre OMD sévère et SAHOS sévère*

### **Recherche du lien entre la durée et l'équilibre du diabète et la présence d'un SAHOS**

Nous n'avons pas retrouvé de relation statistiquement significative entre la durée d'évolution du diabète en années et la présence d'un SAHOS. Les patients sans SAHOS avaient un diabète qui évoluait en moyenne depuis  $18,29 \pm 8,53$  années vs  $16,64 \pm 8,96$  années chez les patients présentant un SAHOS (p=0,59).

Aucun lien statistiquement significatif n'a été observé entre l'équilibre du diabète, représenté par l'Hba1c, et la présence du SAHOS. L'Hba1c était de  $8,43 \pm 1,92\%$  en cas d'absence de SAHOS vs  $8,14 \pm 1,68\%$  en présence d'un SAHOS (p=0,62).

Ces résultats secondaires sont présentés dans le tableau 7.

	IAH<5	IAH≥5	P
Durée du diabète en années ±DS	$18,29 \pm 8,53$	$16,64 \pm 8,96$	0,59
Hba1c en % ± DS	$8,43 \pm 1,92$	$8,14 \pm 1,68$	0,62

*Tableau 7 : Association de la durée et de l'équilibre du diabète avec le SAHOS*



## **IV. DISCUSSION**

Le but de cette étude était de comparer la prévalence du SAHOS entre les patients avec un OMD compliquant une RD et ceux ne présentant qu'une RD.

Nous avons montré un lien significatif entre la présence d'un OMD et le SAHOS sous-jacent. L'OMD sévère semblait plus fréquent en cas de SAHOS sévère mais la différence n'était pas significative. Nous n'avons pas démontré de relation significative entre la durée ou l'équilibre du diabète et la présence d'un SAHOS.

### **A. COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE EXISTANTE**

Dans notre étude, la prévalence du SAHOS était élevée chez les patients présentant un OMD (75,9%). Ceci est comparable avec la littérature existante puisque selon Prudon et al. jusqu'à 75% des patients avec OMD présenteraient un SAHOS (149). Une étude de Foster et al. retrouvait également une forte prévalence de SAHOS en cas d'OMD (86,6%) chez des patients avec un IMC légèrement plus haut ( $36,5 \pm 5$ ) mais un âge moyen comparable à notre étude (61 ans) (112).

Les résultats des études analysant le lien entre SAHOS et OMD sont variables. Les différences peuvent s'expliquer par des définitions différentes du SAHOS, des modalités diagnostiques variables (oxymétrie nocturne, polygraphie, polysomnographie) ou par la prise en compte de facteurs confondants. West et al. ont montré un lien entre SAHOS et RD mais aussi entre SAHOS et OMD. Cependant, dans leur étude, le diagnostic de SAHOS était fait par oxymétrie nocturne sans mesure de l'IAH (118). Banerjee et al. ont montré un lien non significatif entre SAHOS et OMD dans une étude de 93 patients diabétiques et obèses et SAHOS recherché par

polygraphie à domicile mais avec un IAH $\geq$ 15 comme critère diagnostique (177). Vié et al. ont mis en évidence, avec une étude cas-témoins portant sur 99 patients, un lien significatif entre les deux pathologies mais le format rétrospectif de l'étude ne permettait pas de conclure que le SAHOS était un facteur de risque (178). Mason et al. n'ont pas montré de lien entre SAHOS et sévérité de l'OMD sur 80 patients mais leur étude n'avait pas de groupe contrôle (115).

La sévérité de l'œdème semblait liée à celle du SAHOS mais sans résultat significatif. Dans la littérature, Vié et al. n'avaient pas retrouvé de lien entre les deux avec une évaluation de l'OMD basée sur son épaisseur à l'OCT (178). Une étude rétrospective récente de Chiang et al. sur 54 patients a montré que le SAHOS sévère était statistiquement associé aux OMD réfractaires (179). Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 8.

Nous n'avons pas retrouvé d'influence de la durée ou de l'équilibre du diabète sur la prévalence du SAHOS. Une étude japonaise de 2018 ne retrouvait pas non plus cette relation chez les diabétiques de type 2 (180).

Etude	Nombre de patients	Type d'étude	Age (ans)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Durée diabète (ans)	Hba1c (%)	Diagnostic SAHOS	Prévalence SAHOS +OMD (%)
Prudon et al. 2017	606	Prospective	64	X	X	X	Polygraphie à domicile	75%
Foster et al. 2009	305	Prospective	61,3	36,5	X	7,2	PSG	86,6%
West et al. 2010	118	Prospective	66,5	29	9,9	7,8	Oxymétrie nocturne	24%
Banerjee et al. 2013	93	Prospective	52	47,3	6	7,9	Polygraphie à domicile (IAH $\geq$ 15)	51%
Vié et al. 2019	99	Cas-témoins	67	30,4	15,4	8,2	PSG	97%
Mason et al. 2012	80	Prospective non contrôlée	64,7	30,2	15	7,8	Polygraphie à domicile	65%
Chiang et al. 2021	54	Cohorte rétrospective	68	29	19,5	8,2	PSG	75%

*Tableau 8 : Principaux résultats de la littérature étudiant SAHOS et OMD (PSG : Polysomnographie ; X : donnée manquante)*

## **B. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE**

Notre étude a été menée de façon prospective et multicentrique afin d'analyser le lien entre SAHOS et OMD. A notre connaissance, c'est la première étude française prospective portant sur ce sujet.

Nous avons choisi d'analyser le sommeil des patients par un enregistrement de type polygraphie respiratoire avec des appareils identiques dans les deux centres. La polygraphie n'est pas le gold standard mais ce choix a permis de réduire les délais d'attente pour la réalisation de l'examen et d'avoir un recrutement plus important. Cependant, nous avons rencontré plusieurs refus de participation en raison des contraintes liées à l'hospitalisation nécessaire en pneumologie et du caractère potentiellement anxiogène d'une nuit à l'hôpital. De plus, l'enregistrement ne pouvait se faire qu'en deux endroits différents, limitant l'accès pour les personnes en état d'isolement. Ainsi, l'effectif sur lequel portaient les analyses est resté limité.

L'analyse du sommeil n'a pas été faite en aveugle du statut diabétique des patients et les données les concernant étaient accessibles via le dossier médical.

Une polygraphie au domicile aurait été une solution intéressante pour laisser aux patients plus de liberté dans le rituel d'endormissement, les horaires, et sans la contrainte de l'hospitalisation. Mais l'organisation de ce genre de protocole est compliquée à mettre en place et coûteuse.

Le critère définissant le SAHOS dans notre étude était l'IAH. Il est le paramètre standardisé utilisé pour le diagnostic positif et la sévérité du SAHOS. La saturation en oxygène n'était pas prise en compte, cependant l'hypoxie est un facteur important dans la physiopathologie de l'OMD. L'Oxygen Desaturation Index (ODI) reflète les pics de désaturation en oxygène. D'après des travaux antérieurs, il aurait un lien avec les complications microvasculaires diabétiques. La notion de temps cumulé avec une

saturation basse (CT90%) semblerait même plus intéressante que les pics de désaturation (178,181,182). Dans notre étude ces paramètres étaient disponibles pour un nombre très faible de patients et n'ont donc pas été analysés.

De plus, comme dans beaucoup d'études sur l'apnée du sommeil, l'apnée centrale n'est pas prise en compte dans les analyses. Le syndrome obésité-hypoventilation n'a pas été recherché et, l'échantillon étant majoritairement composé de patients obèses, il a pu influencer les résultats en créant des faux positifs.

Nous avons mis en évidence une différence significative pour l'épaisseur maculaire centrale entre les deux groupes OMD vs absence d'OMD. Même si ce résultat était attendu, la mesure de l'EMC n'est pas un marqueur très précis de la sévérité de l'OMD. Ceci peut s'expliquer par le fait que la mesure ne concerne que la fovéa et que par définition seuls les OMD sévères voient leur EMC augmenter. La définition de l'OMD ne prend d'ailleurs pas en compte son épaisseur mais seulement sa localisation. Par ailleurs, la mesure de l'EMC a été réalisée avec deux OCT différents selon les patients. Selon Kiernan et al. ces deux appareils d'imagerie ont chacun une importante reproductibilité de mesure mais il existe une variabilité entre les deux qui ne permet pas de comparer l'EMC entre ces deux machines (183). Ainsi il pourrait y avoir eu un biais de mesure entre les différents patients avec deux OCT estimant différemment l'EMC.

Le choix de regrouper les OMD minimales et modérées a été fait pour limiter les biais de classement induits par la définition peu précise de ces deux stades de gravité. Comme nous l'avons expliqué, l'OMD minimale est à distance du centre de la macula tandis que l'OMD modéré se rapproche du centre sans l'atteindre. Cette définition peut porter à confusion. Elle est plutôt utilisée en pratique clinique et moins dans les études. Cependant, le fait d'avoir regroupé les OMD ne touchant pas la fovéa a permis d'avoir

des données moins éparses et plus de puissance statistique. Malgré tout, l'étude de la sévérité de l'OMD en lien avec celle du SAHOS n'a pas montré de tendance significative.

L'acuité visuelle de loin a été recueillie selon l'échelle de Monoyer. Cette échelle n'est pas la référence pour les études et il aurait fallu utiliser l'échelle ETDRS afin d'avoir une comparaison possible avec les autres travaux mais celle-ci n'était pas utilisée dans les deux centres de notre étude. Les données n'ont pas été converties dans une autre échelle car, même si des tableaux de correspondance existent entre ces deux systèmes d'évaluation, la méthode n'est pas suffisamment rigoureuse pour obtenir des résultats exploitables.

Nous n'avons pas montré de lien entre AV et OMD. Des études ont en effet montré que l'AV était un mauvais marqueur de la présence ou de la sévérité de l'OMD (184). Même si l'œdème persistant finit par entraîner une BAV en lésant les photorécepteurs, sa relation avec l'OMD n'est pas claire et n'est en tout cas pas linéaire.

En raison de l'effectif réduit de notre étude, les résultats mêmes significatifs doivent être interprétés avec précaution et le fait que le SAHOS puisse être un facteur de risque d'OMD ne peut être affirmé.

Cependant, plusieurs arguments sont en faveur de cette relation.

Tout d'abord, on retrouve dans le SAHOS de nombreuses caractéristiques communes avec la RD et de nombreuses études récentes montrent une association entre RD et SAHOS (115,118,119,185–192). Ensuite, la rétine et notamment la macula consomment plus d'oxygène dans l'obscurité, ainsi des épisodes de désaturation nocturne causés par le SAHOS entraineraient une hypoxie maculaire responsable d'une production de VEGF, de cytokine inflammatoire et d'une hyperperméabilité de la BHR interne (169,170,193). Un dispositif médical non invasif a d'ailleurs été

spécifiquement développé en ce sens : le Noctura 400 Sleep Mask® (PolyPhotonix Medical) émet de la lumière à une longueur d'onde précise pendant le sommeil afin de diminuer l'adaptation à l'obscurité et ainsi lutter contre cette hypoxie relative (194). Le SAHOS est aussi responsable de poussées hypertensives par activation du système sympathique pouvant aggraver à son tour le tableau (173,195).

## **C. PERSPECTIVES**

Le traitement par PPC est le plus efficace pour traiter le SAHOS, il permettrait également d'améliorer l'équilibre glycémique (196), de diminuer la résistance à l'insuline (197,198) et de limiter le stress oxydatif (199). Il pourrait représenter une piste thérapeutique non invasive pour les diabètes d'équilibre difficile notamment compliqués d'OMD.

De nouvelles molécules pour le traitement invasif de l'OMD sont également en développement afin de réduire le nombre d'injections ou de se diriger vers de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le brolocizumab (Beovu®) est un anti-VEGF développé par le laboratoire Novartis avec une demi-vie plus longue que les molécules actuelles. Il a obtenu l'AMM dans la DMLA exsudative en février 2020. L'étude de phase III KITE est en cours pour son utilisation dans l'OMD (200). Nous noterons que des évènements indésirables graves non connus avec les anti-VEGF actuels ont été rapportés comme des vascularites et des occlusions vasculaires rétinienne.

Le laboratoire Roche développe actuellement le Faricimab, un anticorps monoclonal bispécifique ciblant le VEGF et l'angiopoïétine 2 (201).

L'AR-13503, développée par Aerie Pharmaceuticals, est une molécule inhibitrice des protéines Rho Kinase avec un potentiel antiangiogénique, anti-fibrotique et protecteur de la BHR (202).

On peut également citer le Port Delivery System du laboratoire Roche qui est un dispositif implanté dans la pars plana, rechargeable et permettant un relargage continu d'anti-VEGF sur plusieurs mois (203).

Il est enfin possible que les complications microvasculaires diabétiques favorisent le développement du SAHOS. En effet, les patients avec RD ont habituellement d'autres complications notamment une neuropathie diabétique et celle-ci peut toucher les muscles pharyngés entraînant un collapsus des voies aériennes supérieures. Les patients présentant une dysautonomie diabétique seraient plus à même de développer un SAHOS (204). De la même façon, une série de cas sur des patients atteints de la maladie de Charcot a retrouvé une forte corrélation entre l'atteinte neurologique et le SAHOS (205). Ainsi, même si dans notre étude ancienneté et équilibre diabétiques n'étaient pas associés au SAHOS, la relation entre diabète et SAHOS serait probablement bidirectionnelle.

Afin d'affirmer le fait que le SAHOS est bien un facteur de risque d'OMD, il faudrait réaliser une cohorte observationnelle prospective avec un suivi de longue durée sur des patients diabétiques sans œdème et ce jusqu'à l'apparition de l'OMD.

## V. CONCLUSION

L'œdème maculaire est la principale cause de baisse de vue chez les patients diabétiques. La physiopathologie n'est pas parfaitement comprise et une approche thérapeutique satisfaisante n'est pas encore disponible. L'altération de la barrière hémato-rétinienne joue un rôle central dans la maladie et donne lieu à un œdème avec une perte secondaire des photorécepteurs.

Dans cette étude nous voulions évaluer la prévalence du SAHOS au sein des patients présentant un OMD et nous avons retrouvé une relation significative entre les deux pathologies. Leur sévérité semblait également liée et le SAHOS est probablement un facteur de risque d'OMD. L'intérêt de son dépistage systématique reste une question importante dans la prise en charge globale des patients diabétiques. Les patients œdémateux pourraient bénéficier d'une recherche du SAHOS, non seulement pour limiter la progression des atteintes diabétiques oculaires mais également pour éviter les complications cardiovasculaires associées. Des études de cohortes prospectives avec suivi prolongé seraient nécessaires pour affirmer qu'il est un facteur de risque et éventuellement évaluer la pression positive continue comme traitement complémentaire de l'OMD.



## VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med.* 1 juin 2004;140(11):945-50.
2. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Schwartz D, Guilhot J, et al. The prevalence and cost of diabetes in metropolitan France: what trends between 1998 and 2000?\*. *Diabetes Metab.* nov 2003;29(5):497-504.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* avr 2018;138:271-81.
4. Fosse-Edorh S. Journée mondiale du diabète 2017 / World Diabetes Day 2017. 2017;23.
5. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes.* 15 juin 2011;2(6):98-104.
6. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.* août 2012;12(4):346-54.
7. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet Lond Engl.* 10 juill 2010;376(9735):124-36.
8. Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA.* 15 oct 2003;290(15):2057-60.
9. Référentiels | Société Francophone du Diabète [Internet]. Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/recommandations/referentiels>.
10. Wirostko B, Wong TY, Simó R. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications. *Prog Retin Eye Res.* nov 2008;27(6):608-21.
11. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* sept 2003;26(9):2653-64.
12. Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French population. *Diabetes Metab.* déc 2009;35(6):431-8.
13. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol.* mars 2012;96(3):345-9.
14. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* mars 2012;35(3):556-64.
15. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology.* déc 1984;91(12):1464-74.
16. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Staten M, et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care.* août 2013;36(8):2254-61.
17. Jew OM, Peyman M, Chen TC, Visvaraja S. Risk factors for clinically significant macular edema in a multi-ethnics population with type 2 diabetes. *Int J Ophthalmol.* 2012;5(4):499-504.
18. Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* févr 1997;14(2):123-31.
19. Poulaki V, Qin W, Joussen AM, Hurlbut P, Wiegand SJ, Rudge J, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and VEGF. *J Clin Invest.* 15 mars 2002;109(6):805-15.

20. Ma Z, J B, A F, A B, J G-A. Insulin resistance and diabetic macular oedema in type 2 diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*. 11 juin 2010;94(9):1230-2.
21. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 12 sept 1998;317(7160):703-13.
22. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. août 1991;98(8):1261-5.
23. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. nov 2004;53(11):2883-92.
24. Gilbert RE, Tsalamandris C, Allen TJ, Colville D, Jerums G. Early nephropathy predicts vision-threatening retinal disease in patients with type I diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol JASN*. janv 1998;9(1):85-9.
25. Matsuo T. Disappearance of diabetic macular hard exudates after hemodialysis introduction. *Acta Med Okayama*. juin 2006;60(3):201-5.
26. Tokuyama T, Ikeda T, Sato K. Effects of haemodialysis on diabetic macular leakage. *Br J Ophthalmol*. déc 2000;84(12):1397-400.
27. Theodossiadis PG, Theodoropoulou S, Neamonitou G, Grigoropoulos V, Liarakos V, Triantou E, et al. Hemodialysis-induced alterations in macular thickness measured by optical coherence tomography in diabetic patients with end-stage renal disease. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2012;227(2):90-4.
28. Friedman EA, L'Esperance FA, Brown CD, Berman DH. Treating azotemia-induced anemia with erythropoietin improves diabetic eye disease. *Kidney Int Suppl*. nov 2003;(87):S57-63.
29. Hernández C, Fonollosa A, García-Ramírez M, Higuera M, Catalán R, Miralles A, et al. Erythropoietin Is Expressed in the Human Retina and It Is Highly Elevated in the Vitreous Fluid of Patients With Diabetic Macular Edema. *Diabetes Care*. 1 sept 2006;29(9):2028-33.
30. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. mai 2007;114(5):881-9.
31. Jousen AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol*. 2007;39:1-12.
32. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. janv 2005;67(1):3-21.
33. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci*. 14 mai 2014;4:27.
34. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. févr 2009;54(1):1-32.
35. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. sept 2003;110(9):1690-6.
36. Ando R, Noda K, Namba S, Saito W, Kanda A, Ishida S. Aqueous humour levels of placental growth factor in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2014;92(3):e245-6.
37. Lorenzi M, Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia*. juill 2001;44(7):791-804.
38. Société Française d'Ophtalmologie. Oedème maculaire diabétique. [En ligne]. 2016. [consulté le 18 avr. 2020]. Disponible : [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file\\_100021.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100021.html).
39. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol*. 1896;19(4):312-26.
40. Bottós J, Elizalde J, Arevalo JF, Rodrigues EB, Maia M. Vitreomacular Traction Syndrome. *J Ophthalmic Vis Res*. avr 2012;7(2):148-61.

41. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 29 mars 2012;366(13):1227-39.
42. Abrishami M, Moosavi MN, Shoeibi N, Hosseinpour SS. Intravitreal tissue plasminogen activator to treat refractory diabetic macular edema by induction of posterior vitreous detachment. *Retina Phila Pa*. nov 2011;31(10):2065-70.
43. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczuk L, Nicolas M, Sellam A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. mars 2018;63:20-68.
44. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. nov 1983;90(11):1301-17.
45. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*. nov 2008;146(5):649-55, 655.e1-6.
46. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy - PubMed [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25564068/>
47. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. juin 2016;123(6):1351-9.
48. Sawada O, Kawamura H, Kakinoki M, Sawada T, Ohji M. Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. oct 2007;125(10):1363-6.
49. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 26 mars 2015;372(13):1193-203.
50. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. oct 2013;120(10):2013-22.
51. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study - PubMed [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491642/>
52. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results - PubMed [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439614/>
53. Heier JS, Korobelnik J-F, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. nov 2016;123(11):2376-85.
54. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. nov 2014;121(11):2247-54.
55. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. août 2012;130(8):972-9.
56. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Fajès M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. nov 2013;120(11):2300-9.
57. Agence canadienne des médicaments. Programme commun d'évaluation des médicaments [En ligne]. CCEM ; 7 mai 2015. Recommandation finale AFLIBERCEPT. [consulté le 18 avr. 2020]. Disponible : [https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0401\\_Eylea-CRVO\\_May-11-15-f.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0401_Eylea-CRVO_May-11-15-f.pdf).

58. Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24-month cohort study the « DR-Pro-DEX Study » - PubMed [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29497837/>
59. Lazic R, Lukic M, Boras I, Draca N, Vlastic M, Gabric N, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina Phila Pa.* avr 2014;34(4):719-24.
60. Chang-Lin J-E, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 5 janv 2011;52(1):80-6.
61. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, Ciulla TA, Singer MA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology.* sept 2013;120(9):1843-51.
62. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology.* déc 2014;121(12):2473-81.
63. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2015;233(3-4):176-85.
64. Scaramuzzi M, Querques G, Spina CL, Lattanzio R, Bandello F. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for diabetic macular edema. *Retina Phila Pa.* juin 2015;35(6):1216-22.
65. Haute Autorité de Santé. OZURDEX (dexaméthasone), corticoïde. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015 [En ligne]. Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14147\\_OZURDEX\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT14147.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14147_OZURDEX_PIC_EI_Avis2_CT14147.pdf).
66. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema - PubMed [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22727177/>
67. Haute Autorité de Santé. ILUVIEN (acétonide de fluocinolone), corticoïde en implant intravitréen. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.[En ligne]. [Disponible : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/iluvien\\_ct12780.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/iluvien_ct12780.pdf)].
68. Arnarsson Á, Stefánsson E. Laser Treatment and the Mechanism of Edema Reduction in Branch Retinal Vein Occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 mars 2000;41(3):877-9.
69. Apple DJ, Goldberg MF, Wyhinny G. Histopathology and ultrastructure of the argon laser lesion in human retinal and choroidal vasculatures. *Am J Ophthalmol.* avr 1973;75(4):595-609.
70. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. déc 1985;103(12):1796-806.
71. Parravano M, Menchini F, Virgili G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 oct 2009;(4):CD007419.
72. Mason RH, Kiire CA, Groves DC, Lipinski HJ, Jaycock A, Winter BC, et al. Visual improvement following continuous positive airway pressure therapy in diabetic subjects with clinically significant macular oedema and obstructive sleep apnoea: proof of principle study. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2012;84(4):275-82.
73. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. nov 1991;109(11):1549-51.
74. Maeshima K, Utsugi-Sutoh N, Otani T, Kishi S. Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. *Retina Phila Pa.* août 2004;24(4):507-11.

75. Mehta H, Hennings C, Gillies MC, Nguyen V, Campain A, Fraser-Bell S. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2018;2018(4):CD011599.
76. Arıkan Yorgun M, Toklu Y, Mutlu M. Comparison of early dexamethasone retreatment versus standard dexamethasone regimen combined with PRN ranibizumab in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol.* févr 2017;37(1):185-96.
77. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) - PubMed [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423385/>
78. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1 août 1999;22(5):667-89.
79. Masson E. Quelle évaluation préthérapeutique d'un patient avec SAHOS nouvellement diagnostiqué? [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/274482/quelle-evaluation-pretherapeutique-dun-patient-ave>
80. Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* déc 1992;15(6 Suppl):S1-4.
81. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 22 avr 2002;162(8):893-900.
82. Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, Smith PL, Schwartz AR, Kline LR, et al. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep.* avr 1995;18(3):158-66.
83. Lettieri CJ, Eliasson AH, Andrada T, Khramtsov A, Raphaelson M, Kristo DA. Obstructive sleep apnea syndrome: are we missing an at-risk population? *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 oct 2005;1(4):381-5.
84. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 29 avr 1993;328(17):1230-5.
85. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2003;167(9):1181-5.
86. Huang QR, Qin Z, Zhang S, Chow CM. Clinical Patterns of Obstructive Sleep Apnea and Its Comorbid Conditions: A Data Mining Approach. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 déc 2008;4(6):543-50.
87. Sareli AE, Cantor CR, Williams NN, Korus G, Raper SE, Pien G, et al. Obstructive sleep apnea in patients undergoing bariatric surgery--a tertiary center experience. *Obes Surg.* mars 2011;21(3):316-27.
88. Boussoffara L, Boudawara N, Sakka M, Knani J. [Smoking habits and severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome]. *Rev Mal Respir.* janv 2013;30(1):38-43.
89. Masson E. Impact du tabagisme actif sur la qualité du sommeil et la sévérité du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1037363/impact-du-tabagisme-actif-sur-la-qualite-du-sommeil>
90. Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR, et al. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest.* sept 2002;122(3):840-51.
91. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax.* févr 1991;46(2):85-90.
92. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2002;165(9):1217-39.

93. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet Lond Engl*. 19 mars 2005;365(9464):1046-53.
94. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet Lond Engl*. 19 janv 2002;359(9302):204-10.
95. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 19 févr 2000;320(7233):479-82.
96. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 15 nov 1999;34(6):1744-9.
97. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2006;173(8):910-6.
98. Schipper MH, Jellema K, Rijsman RM. Occurrence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients with Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. mai 2016;25(5):1249-53.
99. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2001;164(12):2147-65.
100. Coloma Navarro R, Jiménez Caballero PE, Vega G, Ayo-Martín O, Segura Martín T. Cerebral hemodynamics is altered in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *SpringerPlus*. 2016;5:51.
101. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep*. avr 2009;32(4):447-70.
102. Tan KCB, Chow W-S, Lam JCM, Lam B, Wong W-K, Tam S, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis*. févr 2006;184(2):377-82.
103. Lavie L. Oxidative stress--a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Prog Cardiovasc Dis*. févr 2009;51(4):303-12.
104. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 21 nov 2000;102(21):2607-10.
105. Altaf QA, Dodson P, Ali A, Raymond NT, Wharton H, Fellows H, et al. Obstructive Sleep Apnea and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. A Longitudinal Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2017;196(7):892-900.
106. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Mughal S, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2012;186(5):434-41.
107. Tahrani A, Dodson P, Ali A, Altaf Q, Wharton H, Raymond NT, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with sight threatening retinopathy and predicts the development of preproliferative and proliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes: a longitudinal analysis. In: *European Journal of Ophthalmology* [Internet]. Wichtig Publishing; 2013 [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://research.aston.ac.uk/en/publications/obstructive-sleep-apnoea-is-associated-with-sight-threatening-ret>
108. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 15 sept 2004;160(6):521-30.
109. Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. août 2007;13(4):355-62.

110. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax*. nov 2006;61(11):945-50.
111. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med*. févr 2001;249(2):153-61.
112. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive Sleep Apnea Among Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 juin 2009;32(6):1017-9.
113. Kashine S, Kishida K, Funahashi T, Nakagawa Y, Otuki M, Okita K, et al. Characteristics of sleep-disordered breathing in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. mai 2010;59(5):690-6.
114. Idris I, Hall AP, O'Reilly J, Barnett A, Allen M, Andrews R, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with type 2 diabetes: aetiology and implications for clinical care. *Diabetes Obes Metab*. août 2009;11(8):733-41.
115. Mason RH, West SD, Kiire CA, Groves DC, Lipinski HJ, Jaycock A, et al. High prevalence of sleep disordered breathing in patients with diabetic macular edema. *Retina Phila Pa*. oct 2012;32(9):1791-8.
116. Altaf Q, Dodson P, Ali A, Raymond N, Wharton H, Fellows H, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with sight threatening retinopathy and predicts the development of preproliferative and proliferative retinopathy in patients with Type 2 diabetes: A longitudinal analysis. *Diabet Med*. 1 mars 2013;30:E5-E5.
117. A. Baba, W. Zbiba, E. Bouayed, M. Korbi, H. Ghrairi. Le syndrome d'apnée de sommeil. Est-il un facteur de risque de rétinopathie diabétique ? *J Fr Ophtalmol*. févr 2016;4888(2):133.
118. West SD, Groves DC, Lipinski HJ, Nicoll DJ, Mason RH, Scanlon PH, et al. The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. avr 2010;27(4):423-30.
119. Rudrappa S, Warren G, Idris I. Obstructive sleep apnoea is associated with the development and progression of diabetic retinopathy, independent of conventional risk factors and novel biomarkers for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. déc 2012;96(12):1535.
120. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. avr 2009;33(4):907-14.
121. McNicholas WT, Bonsignore MR, Bonsignore MR, Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. janv 2007;29(1):156-78.
122. Hartenbaum N, Collop N, Rosen IM, Phillips B, George CFP, Rowley JA, et al. Sleep apnea and commercial motor vehicle operators: Statement from the joint task force of the American College of Chest Physicians, the American College of Occupational and Environmental Medicine, and the National Sleep Foundation. *Chest*. sept 2006;130(3):902-5.
123. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol*. 1 nov 2006;5:22.
124. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. juin 2012;141(6):1601-10.
125. Yosunkaya S, Kutlu R, Cihan FG. Evaluation of depression and quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Niger J Clin Pract*. oct 2016;19(5):573-9.
126. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med*. 18 mars 1999;340(11):847-51.
127. Philip P, Taillard J, Niedhammer I, Guilleminault C, Bioulac B. Is there a link between subjective daytime somnolence and sickness absenteeism? A study in a working population. *J Sleep Res*. juin 2001;10(2):111-5.
128. Ulfberg J, Carter N, Edling C. Sleep-disordered breathing and occupational accidents. *Scand J Work Environ Health*. juin 2000;26(3):237-42.

129. Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2001;164(11):2031-5.
130. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* août 2008;31(8):1071-8.
131. Marshall N, Wong K, Liu P, Cullen S, Knuiman M, Grunstein R. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 31:1079-1085. *Sleep.* 1 sept 2008;31:1079-85.
132. Kaw R, Michota F, Jaffer A, Ghamande S, Auckley D, Golish J. Unrecognized sleep apnea in the surgical patient: implications for the perioperative setting. *Chest.* janv 2006;129(1):198-205.
133. Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth J Can Anesth.* nov 2009;56(11):819-28.
134. Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc.* sept 2001;76(9):897-905.
135. Gallagher SF, Haines KL, Osterlund LG, Mullen M, Downs JB. Postoperative hypoxemia: common, undetected, and unsuspected after bariatric surgery. *J Surg Res.* avr 2010;159(2):622-6.
136. Memtsoudis S, Liu SS, Ma Y, Chiu YL, Walz JM, Gaber-Baylis LK, et al. Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* janv 2011;112(1):113-21.
137. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep.* déc 1991;14(6):486-95.
138. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* sept 1997;20(9):705-6.
139. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* mai 2008;108(5):812-21.
140. Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 oct 2011;7(5):459-465B.
141. Silva GE, Vana KD, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan SF. Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scales. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 oct 2011;7(5):467-72.
142. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* mai 2012;108(5):768-75.
143. Karakoc O, Akcam T, Genc H, Yetkin S, Piskin B, Gerek M. Use of the Berlin Questionnaire to screen at-risk patients for obstructive sleep apnea. *B-ENT.* 2014;10(1):21-5.
144. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 5 oct 1999;131(7):485-91.
145. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope.* déc 1999;109(12):1901-7.
146. Kukwa W, Migacz E, Lis T, Ishman SL. The effect of in-lab polysomnography and home sleep polygraphy on sleep position. *Sleep Breath.* 1 mars 2021;25(1):251-5.
147. Overview | Continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta139>



148. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 déc 2007;3(7):737-47.
149. Prudon B, Hughes J, West S. A novel postal-based approach to diagnosing obstructive sleep apnoea in a high-risk population. *Sleep Med.* 1 mai 2017;33:1-5.
150. Kuna ST, Gurubhagavatula I, Maislin G, Hin S, Hartwig KC, McCloskey S, et al. Noninferiority of functional outcome in ambulatory management of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2011;183(9):1238-44.
151. Berry RB, Hill G, Thompson L, McLaurin V. Portable monitoring and autotitration versus polysomnography for the diagnosis and treatment of sleep apnea. *Sleep.* oct 2008;31(10):1423-31.
152. Ayas NT, Fox J, Epstein L, Ryan CF, Fleetham JA. Initial use of portable monitoring versus polysomnography to confirm obstructive sleep apnea in symptomatic patients: an economic decision model. *Sleep Med.* mars 2010;11(3):320-4.
153. Revue des Maladies Respiratoires. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnéiques obstructives du sommeil de l'adulte [En ligne]. 2010[consulté le 18 avr. 2021]. Disponible sur : [https://splf.fr/wp-content/uploads/2014/07/HS3\\_reco\\_sas2010.pdf](https://splf.fr/wp-content/uploads/2014/07/HS3_reco_sas2010.pdf).
154. Guilleminault C, Silvestri R, Mondini S, Coburn S. Aging and sleep apnea: action of benzodiazepine, acetazolamide, alcohol, and sleep deprivation in a healthy elderly group. *J Gerontol.* nov 1984;39(6):655-61.
155. Gentil B, Tehindrazanarivelo A, Lienhart A, Meyer B, Fleury B. [Respiratory effects of midazolam in patients with obstructive sleep apnea syndromes]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1994;13(3):275-9.
156. Lofaso F, Goldenberg F, Thebault C, Janus C, Harf A. Effect of zopiclone on sleep, night-time ventilation, and daytime vigilance in upper airway resistance syndrome. *Eur Respir J.* nov 1997;10(11):2573-7.
157. The effect of nonbenzodiazepines sedative hypnotics on apnea-hypopnea index: A meta-analysis [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341859/>
158. Bradshaw DA, Ruff GA, Murphy DP. An oral hypnotic medication does not improve continuous positive airway pressure compliance in men with obstructive sleep apnea. *Chest.* nov 2006;130(5):1369-76.
159. Antonopoulos CN, Sergentanis TN, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment for obstructive sleep apnea, road traffic accidents and driving simulator performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* oct 2011;15(5):301-10.
160. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax.* juill 2001;56(7):508-12.
161. Ellen RLB, Marshall SC, Palayew M, Molnar FJ, Wilson KG, Man-Son-Hing M. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15 avr 2006;2(2):193-200.
162. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep.* oct 2010;33(10):1373-80.
163. Wu SQ, Liao QC, Xu XX, Sun L, Wang J, Chen R. Effect of CPAP therapy on C-reactive protein and cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep Breath Schlaf Atm.* déc 2016;20(4):1185-92.
164. Coman AC, Borzan C, Vesa CS, Todea DA. Obstructive sleep apnea syndrome and the quality of life. *Clujul Med* 1957. 2016;89(3):390-5.
165. Guest JF, Helter MT, Morga A, Stradling JR. Cost-effectiveness of using continuous positive airway pressure in the treatment of severe obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in the UK. *Thorax.* oct 2008;63(10):860-5.

166. HAS. Haute Autorité de santé - rapport\_sahos\_-\_evaluation\_clinique.pdf [Internet]. 2014. Disponible sur: [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/rapport\\_sahos\\_evaluation\\_clinique.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/rapport_sahos_evaluation_clinique.pdf).
167. Shiba T, Sato Y, Takahashi M. [Relationship between proliferative diabetic retinopathy and sleep-disordered breathing]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. nov 2007;111(11):899-904.
168. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KGMM, Zimmet PZ, International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract*. juill 2008;81(1):2-12.
169. Arden GB, Sidman RL, Arap W, Schlingemann RO. Spare the rod and spoil the eye. *Br J Ophthalmol*. juin 2005;89(6):764-9.
170. Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Grimminger F. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2002;165(1):67-70.
171. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. juill 2006;25(4):397-424.
172. Xu H-Z, Le Y-Z. Significance of outer blood-retina barrier breakdown in diabetes and ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 5 avr 2011;52(5):2160-4.
173. Schaal S, Sherman MP, Nesmith B, Barak Y. UNTREATED OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA HINDERS RESPONSE TO BEVACIZUMAB IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina Phila Pa*. avr 2016;36(4):791-7.
174. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*. mai 2005;127(5):1674-9.
175. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med*. déc 2009;122(12):1122-7.
176. Nannapaneni S, Ramar K, Surani S. Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: A comprehensive literature review. *World J Diabetes*. 15 déc 2013;4(6):238-44.
177. Banerjee D, Leong WB, Arora T, Nolen M, Punamiya V, Grunstein R, et al. The Potential Association between Obstructive Sleep Apnea and Diabetic Retinopathy in Severe Obesity—The Role of Hypoxemia. *PLOS ONE*. 18 nov 2013;8(11):e79521.
178. Vié A-L, Kodjikian L, Agard E, Voirin N, El Chehab H, Denis P, et al. EVALUATION OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AS A RISK FACTOR FOR DIABETIC MACULAR EDEMA IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES. *Retina Phila Pa*. févr 2019;39(2):274-80.
179. Chiang J-F, Sun M-H, Chen K-J, Wu W-C, Lai C-C, Chang C-J, et al. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Diabetic Macular Edema in Patients with Type 2 Diabetes. *Am J Ophthalmol*. juin 2021;226:217-25.
180. Kurosawa H, Saisho Y, Fukunaga K, Haraguchi M, Yamasawa W, Kurihara I, et al. Association between severity of obstructive sleep apnea and glycated hemoglobin level in Japanese individuals with and without diabetes. *Endocr J*. 30 janv 2018;65(1):121-7.
181. Zhang R, Guo X, Guo L, Lu J, Zhou X, Ji L. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in Beijing, China 2. *J Diabetes*. janv 2015;7(1):16-23.
182. Zhang P, Zhang R, Zhao F, Heeley E, Chai-Coetzer CL, Liu J, et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China. *J Sleep Res*. 2016;25(1):39-46.
183. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol*. janv 2010;149(1):18-31.

184. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. mars 2007;114(3):525-36.
185. Laaban J-P, Daenen S, Léger D, Pascal S, Bayon V, Slama G, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. nov 2009;35(5):372-7.
186. Shiba T, Maeno T, Saishin Y, Hori Y, Takahashi M. Nocturnal Intermittent Serious Hypoxia and Reoxygenation in Proliferative Diabetic Retinopathy Cases. *Am J Ophthalmol*. 1 juin 2010;149(6):959-63.
187. Kosseifi S, Bailey B, Price R, Roy TM, Byrd RP, Peiris AN. The association between obstructive sleep apnea syndrome and microvascular complications in well-controlled diabetic patients. *Mil Med*. nov 2010;175(11):913-6.
188. Nishimura A, Kasai T, Tamura H, Yamato A, Yasuda D, Nagasawa K, et al. Relationship between sleep disordered breathing and diabetic retinopathy: Analysis of 136 patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. août 2015;109(2):306-11.
189. Manin G, Pons A, Baltzinger P, Moreau F, Iamandi C, Wilhelm JM, et al. Obstructive sleep apnoea in people with Type 1 diabetes: prevalence and association with micro- and macrovascular complications. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. janv 2015;32(1):90-6.
190. Schober A-K, Neurath MF, Harsch IA. Prevalence of sleep apnoea in diabetic patients. *Clin Respir J*. juill 2011;5(3):165-72.
191. Mehta S, Chaudhry D, Singh SV, Atreja A, Sangwan V. S45 Sleep Disordered Breathing (SDB) in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus(DM) with and Without Retinopathy- A Hospital Based Study. *Thorax*. 1 déc 2012;67(Suppl 2):A24-A24.
192. Storgaard H, Mortensen B, Almdal T, Laub M, Tarnow L. At least one in three people with Type 2 diabetes mellitus referred to a diabetes centre has symptomatic obstructive sleep apnoea. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. nov 2014;31(11):1460-7.
193. Arden GB, Sivaprasad S. The pathogenesis of early retinal changes of diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. févr 2012;124(1):15-26.
194. Sivaprasad S, Vasconcelos JC, Prevost AT, Holmes H, Hykin P, George S, et al. Clinical efficacy and safety of a light mask for prevention of dark adaptation in treating and preventing progression of early diabetic macular oedema at 24 months (CLEOPATRA): a multicentre, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. mai 2018;6(5):382-91.
195. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, Waravdekar N, Zwillich C, Sinoway L. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. août 1995;79(2):581-8.
196. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 28 févr 2005;165(4):447-52.
197. Yang D, Liu Z, Yang H, Luo Q. Effects of continuous positive airway pressure on glycemic control and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath Schlaf Atm*. mars 2013;17(1):33-8.
198. Hecht L, Möhler R, Meyer G. Effects of CPAP-respiration on markers of glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *GMS Ger Med Sci*. 8 août 2011;9:Doc20.
199. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. 8-Isoprostane, a Marker of Oxidative Stress, Is Increased in Exhaled Breath Condensate of Patients With Obstructive Sleep Apnea After Night and Is Reduced by Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *CHEST*. 1 oct 2003;124(4):1386-92.
200. Garweg JG. A Randomized, Double-Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolicizumab versus Aflibercept in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KITE). *Klin Monatsbl Augenheilkd*. avr 2020;237(4):450-3.

201. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, Khanani AM, Jhaveri CD, Wykoff CC, et al. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology*. août 2019;126(8):1155-70.
202. AR-13503 SR Implant | Development & Preclinical Results [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <http://ec2-18-188-253-102.us-east-2.compute.amazonaws.com/rd/retinal-disease/ar-13503/>
203. A Phase III, Multicenter, Randomized, Visual Assessor-Masked, Active-comparator Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of the Port Delivery System With Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema (Pagoda) [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.clinicalconnection.com/clinical-trials-from-other-databases/study-details-from-other-databases/511977/51025631/associated-retina-consultants>
204. Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C. Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2008;75(3):265-71.
205. Dematteis M, Pépin JL, Jeanmart M, Deschaux C, Labarre-Vila A, Lévy P. Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study. *Lancet Lond Engl*. 27 janv 2001;357(9252):267-72.

## VII. ANNEXES

### Annexe 1 : Score STOP BANG

Etiquette patient

Questionnaire STOP-BANG

Numéro d'inclusion : Patient N° \_\_\_\_

	Oui	Non
Ronflez-vous suffisamment fort pour être entendu à travers une porte ou gêner votre voisin(e) de lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous sentez-vous souvent fatiguée, épuisée ou somnolente pendant la journée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quelqu'un a-t-il observé que vous arrêtiez de respirer ou que vous vous étouffiez/suffoquiez pendant votre sommeil ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Êtes-vous atteint(e) d'hypertension artérielle ou êtes-vous traité(e) pour ce problème ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veuillez indiquer votre poids : ____ kg		
Veuillez indiquer votre taille : ____ cm		
<b>A remplir par votre médecin</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre indice de masse corporelle est-il supérieur à 35kg/m <sup>2</sup> ?		
Vous êtes âgé de plus de 50 ans ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>A remplir par votre médecin</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Votre tour de cou est supérieur à 43 cm si vous êtes un homme ou supérieur à 41 cm si vous êtes une femme ? (Mesure au niveau de la pomme d'Adam)		
Etes-vous un homme ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Score total (nombre de réponses positives)</b>	_____	

## Annexe 2 : Score de Berlin

# Berlin *Questionnaire*

© 1997 IONSLEEP

### SLEEP EVALUATION IN PRIMARY CARE

**1. Complete the following:**  
Height \_\_\_\_\_ Age \_\_\_\_\_  
Weight \_\_\_\_\_ Male/female \_\_\_\_

**2. Do you snore?**  
 Yes  
 No  
 Don't know

*If you snore:*

**3. Your snoring is?**  
 Slightly louder than breathing  
 As loud as talking  
 Louder than talking  
 Very loud. Can be heard in adjacent rooms.

**4. How often do you snore?**  
 Nearly every day  
 3-4 times a week  
 1-2 times a week  
 1-2 times a month  
 Never or nearly never

**5. Has your snoring ever bothered other people?**  
 Yes  
 No

**6. Has anyone noticed that you quit breathing during your sleep?**  
 Nearly every day  
 3-4 times a week  
 1-2 times a week  
 1-2 times a month  
 Never or nearly never

**7. How often do you feel tired or fatigued after your sleep?**  
 Nearly every day  
 3-4 times a week  
 1-2 times a week  
 1-2 times a month  
 Never or nearly never

**8. During your waketime, do you feel tired, fatigued, or not up to par?**  
 Nearly every day  
 3-4 times a week  
 1-2 times a week  
 1-2 times a month  
 Never or nearly never

**9. Have you ever nodded off or fallen asleep while driving a vehicle?**  
 Yes  
 No

*If yes, how often does it occur?*  
 Nearly every day  
 3-4 times a week  
 1-2 times a week  
 1-2 times a month  
 Never or nearly never

**10. Do you have high blood pressure?**  
 Yes  
 No  
 Don't know

**BMI =** \_\_\_\_\_

**Scoring questions:** Any answer within box outline is a positive response.

**Scoring categories:**

- Category 1 is positive with 2 or more positive responses to questions 2-6
- Category 2 is positive with 2 or more positive responses to questions 7-9
- Category 3 is positive with 1 positive response and/or a BMI >30

**Final result:** 2 or more positive categories indicates a high likelihood of sleep disordered breathing.

## Annexe 3 : Echelle de somnolence d'Epworth



### Test de Somnolence - Echelle d'Epworth\*

Nom :	<input type="text"/>	Prénom :	<input type="text"/>
Date de naissance :	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		

La somnolence est la propension à «tomber» de sommeil. Elle s'évalue sur l'échelle subjective d'Epworth qui est assez bien corrélée avec les résultats des enregistrements du sommeil et des siestes (TILE).

Afin de pouvoir mesurer une éventuelle somnolence dans la journée, voici quelques situations de la vie quotidienne où nous vous demandons d'évaluer vos possibilités de vous assoupir. Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir dans les situations suivantes :

Notez 0 : si le risque de somnoler / vous endormir dans cette situation est **inexistant**

Notez 1 : si le risque de somnoler / vous endormir dans cette situation est **minime**

Notez 2 : si le risque de somnoler / vous endormir dans cette situation est **moyen**

Notez 3 : si le risque de somnoler / vous endormir dans cette situation est **important**

Situation :	Note (de 0 à 3) :
Assis en train de lire	<input type="text"/>
En regardant la télévision	<input type="text"/>
Assis inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunions)	<input type="text"/>
Passager d'une voiture ou d'un transport en commun roulant depuis au moins une heure sans arrêt	<input type="text"/>
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances permettent de se reposer	<input type="text"/>
En position assise au cours d'une conversation	<input type="text"/>
En position assise au calme après un repas sans boisson alcoolisée	<input type="text"/>
Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage	<input type="text"/>
<b>Score final : (de 0 à 24)</b>	<input type="text"/>

Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de somnolence, il n'établit pas un diagnostic. Parlez-en à votre médecin.

\* Johns MW (1991) A new method for measuring day time sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale. Sleep, 14:540-545





**AUTEUR :**                      **NOM : ARGENTINI**                      **Prénom : Jules**

**Date de Soutenance : 24 septembre 2021 à 14h**

**Titre de la Thèse :** Etude de la prévalence du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil chez des patients avec et sans œdème maculaire diabétique

**Thèse – Médecine – Lille 2021**

**Cadre de classement :** Doctorat en médecine

**DES + spécialité :** Ophtalmologie

**Mots-clés :** syndrome d'apnée du sommeil – œdème maculaire diabétique – polygraphie – STOP BANG – rétinopathie diabétique

### **Résumé**

**Objectif :** Déterminer chez les patients diabétiques de type 2 présentant un œdème maculaire diabétique (OMD) compliquant une rétinopathie diabétique (RD) si la prévalence du syndrome d'apnée du sommeil (SAHOS) est plus élevée qu'en l'absence d'OMD.

**Méthode :** Nous avons inclus 42 patients (84 yeux) au sein d'une étude prospective bi-centrique menée dans les services d'ophtalmologie du CHU de Lille et du CH de Douai. La présence d'un OMD était analysée par Tomographie en Cohérence Optique (OCT). Les patients étaient répartis en deux groupes : le premier avec œdème (OMD+) et le second sans œdème (OMD-). Le SAHOS était recherché chez tous les patients par polygraphie ventilatoire réalisée en laboratoire du sommeil dans les services de pneumologie de ces deux centres. Sur chaque polygraphie l'index d'apnée hypopnée (IAH) était recueilli pour le diagnostic positif (IAH>5) et de gravité du SAHOS. L'association entre la présence d'un SAHOS et celle d'un OMD a été évaluée par un modèle linéaire mixte généralisé (distribution binomiale et lien logit) en tenant compte de la corrélation entre les yeux d'un même patient.

**Résultats :** Le groupe OMD+ regroupait 58 yeux et le groupe OMD- comptait 26 yeux. Le SAHOS était significativement plus fréquent chez les patients présentant un OMD ( $p=0,018$ ). Un SAHOS sévère (IAH>30) semblait associé avec un OMD plus sévère mais sans résultat significatif ( $p>0,5$ ). La durée du diabète en années et son équilibre évalué par l'Hba1C n'étaient pas associés à la présence d'un SAHOS ( $p>0,5$ ).

**Conclusion :** Le SAHOS est significativement associé à l'OMD. Il semble y avoir un lien entre la sévérité des deux pathologies.

### **Composition du jury :**

**Président :**                      **Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

**Assesseurs :**                      **Monsieur le Docteur Julien BOULEAU**

**Monsieur le Docteur Aymeric STIEVENARD**

**Directeur de Thèse :** **Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**