



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2017

Thèse N° 141/17

# INTÉRÊT DE LA TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE DANS LE DIAGNOSTIC, L'ÉVOLUTION ET LE TRAITEMENT DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE ( à propos de 100 cas )

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/07/2017

PAR

Mlle. SABRI Mariam

Née le 22 novembre 1990 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tomographie en cohérence optique- Oedème maculaire diabétique - Épaisseur rétinienne

JURY

M. LAKTAOUI ABDEKADER..... Professeur d'Ophtalmologie	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M. ZIADI TARIK..... Professeur agrégé de Radiologie	JUGES
M. MOUDDEN MOHAMED KARIM ..... Professeur agrégé de Médecine interne	
M. ZAINOUN BRAHIM ..... Professeur agrégé de Radiologie	
M. EL OUAFI AZIZ..... Professeur assistant d'Ophtalmologie	MEMBRES ASSOCIES
M. BOUZIDI ADIL..... Professeur assistant d'Ophtalmologie	

## PLAN

INTRODUCTION .....	5
HISTORIQUE .....	9
I Rappel anatomique .....	10
1. Anatomie de la rétine. ....	10
2. Anatomie de la région maculaire .....	16
3. Rappel physiologique .....	19
4. Vascularisation de la rétine .....	21
II Maculopathie diabétique .....	23
1. Epidémiologie de la maculopathie diabétique .....	23
2. Sémiologie .....	24
2.1. Maculopathie ischémique.....	24
2.2 .L'œdème maculaire diabétique .....	24
3. Physiopathogénie de l'œdème maculaire diabétique .....	26
4 .Anatomopathologie de l'œdème maculaire diabétique .....	32
5 .Diagnostic de la maculopathie diabétique.....	35
5.1 Classification de la maculopathie diabétique .....	35
5.2 Définition clinique et angiographique de la maculopathie Diabétique .....	37
5.3 Méthodes d'évaluation de la maculopathie diabétique .....	40
6 . Prise en charge de la maculopathie diabétique.....	45
6.1 Contrôle des facteurs systémiques.....	45
6.2 Photocoagulation au laser.....	49
6.3Traitement pharmacologique .....	52
6.4 Traitement chirurgical .....	64
III. Tomographie en cohérence optique .....	68

1. Historique de l'OCT .....	68
2. Les principes de l'OCT .....	69
2.1. La lumière .....	70
2.2. Interaction de la lumière avec le tissu rétinien .....	71
2.3. Les différentes configurations de l'OCT .....	71
3. Réalisation de l'OCT .....	73
3.1. Installation du patient .....	73
3.2. Acquisition de l'examen .....	75
3.3. Analyse des images .....	76
3.4 Limites de l'examen en OCT .....	76
4. Interprétation de l'image en OCT.....	77
4.1 Macula normale .....	77
4.2 Sémiologie et bases de l'interprétation .....	79
4.3 Epaisseur maculaire normale et reproductibilité .....	80
5. Erreurs et artefacts dans la réalisation et l'interprétation de l'OCT .....	83
6. Spectral domaine OCT .....	87
MATERIEL ET METHODES .....	92
RESULTATS.....	95
DISCUSSION.....	146
I. LES FACTEURS DE RISQUES DE L'OMD.....	147
II. COMPARAISON ET CORRELATION ENTRE LE FO, LA RETINOGRAPHIE ET L'OCT. ..	150
III. INTERET DE L'OCT DANS LE DIAGNOSTIC DE L'OMD.....	153
1. OCT pour l'analyse qualitative de l'OMD.....	153
1.1 Diagnostic de l'œdème maculaire sur les coupes OCT .....	153
1.2 Analyse de l'interface vitreomaculaire.....	155
1.3 Profils tomographiques de l'œdème maculaire diabétique .....	157

---

2. OCT pour l'analyse quantitative de l'œdème maculaire diabétique .....	160
IV. INTERET DE L'OCT DANS LE TRAITEMENT ET LE SUIVI DE L'OMD.....	163
V. CORRELATION ENTRE ACUITE VISUELLE ET EPAISSEUR RETINIENNE .....	164
VI. LES LIMITES ET LES DIFFICULTES RENCONTREES DANS UN SERVICE	
D'OPHTALMOLOGIE NE DISPOSANT PAS D'APPAREIL D'OCT .....	166
CONCLUSION .....	169
RESUMES .....	172
BIBLIOGRAPHIE .....	179



## ABREVIATIONS

AF	: Angiographie à la fluorescéine
AMIR	: Anomalies microvasculaires intrarétiniennes
AV	: Acuité visuelle
BAV	: Baisse d'acuité visuelle
BHR	: Barrière hémato-rétinienne
DCCT	: Diabetes control and complications trial
DPV	: décollement postérieur du vitré
DRCR	: Diabetic retinopathy clinical research
DSNE	: Décollement séreux du neuro-épithélium
DSR	: Décollement séreux rétinien
EMC	: épaisseur maculaire centrale
EP	: Epithélium pigmentaire
ETDRS	: Early treatment diabetic retinopathy stud
FO	: Fond d'œil
HA	: humeur aqueuse
IVT	: Injection intravitréenne
LPA	: Ligne de profil antérieure
MLI	: Membrane limitante interne
OCT	: Optical cohérence tomography
OD	: Œil droit
OG	: Œil gauche
OM	: Œdème maculaire
OMC	: Œdème maculaire cystoïde
OMCS	: Œdème maculaire cliniquement significatif
OMD	: Œdème maculaire diabétique
PIO	: Pression intra oculaire
RD	: Rétinopathie diabétique
SAS	: syndrome d'apnée du sommeil
THP	: Traction de la hyaloïde postérieure
TVM	: Traction vitreomaculaire
UKPDS	: United Kingdom prospective diabetes study
VEGF	: Vascular Endothelium Growth Factor
WESDR	: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy
ZAC	: Zone avasculaire centrale.

# INTRODUCTION

Le diabète est une pathologie fréquente qui touche plus de 10 % de la population. Sa morbidité et sa mortalité significatives résultent essentiellement de ses complications.

La principale complication dégénérative menaçant la vision est la rétinopathie diabétique, qui représente après les dégénérescences maculaires liées à l'âge la deuxième cause de cécité légale dans les pays industrialisés. La maculopathie diabétique peut se développer à tout stade de la rétinopathie diabétique. Elle présente deux formes cliniques, qui peuvent être associées : la maculopathie ischémique, secondaire à l'occlusion étendue des capillaires maculaires, c'est une forme peu fréquente et de mauvais pronostic, la maculopathie œdémateuse définie par un épaissement rétinien atteignant ou menaçant le centre de la macula, elle est beaucoup plus fréquente et représente la cause majeure de baisse d'acuité visuelle chez les diabétiques de type 2.

Sa physiopathogénie est discutée, mais l'hyperperméabilité vasculaire par rupture des barrières hémato-rétiniennes interne et externe avec des modifications hémodynamiques peut expliquer la formation d'un œdème rétinien.

L'ophtalmoscopie, la photographie stéréoscopique du fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine sont les outils usuels du diagnostic de l'œdème maculaire diabétique. Le retentissement fonctionnel apparaît corrélé au mieux avec l'épaississement maculaire. L'examen biomicroscopique et la photographie stéréoscopique sont subjectives, semi-quantitatives et peu sensibles à des variations minimales d'épaisseur maculaire. Et si l'angiographie permet la détection précoce de diffusion anormale de colorant à partir des capillaires maculaires, elle ne permet pas l'évaluation de l'épaisseur rétinienne. La tomographie en cohérence optique est une technique d'imagerie moderne, non invasive, permettant la réalisation de coupes rétinienne in vivo de haute résolution. Son principe de

fonctionnement est proche de celui de l'échographie en mode B, mais la formation de l'image dépend des propriétés optiques et non pas acoustiques des tissus traversés. Elle fournit de manière fiable et objective des images de la rétine et une cartographie de la zone centrale de la macula sur 6 mm. Elle permet également une mesure non invasive, reproductible et quantitative de l'épaisseur et du volume rétinien avec une résolution de 5 à 10  $\mu$ . L'OCT donne ainsi des informations complémentaires importantes à l'examen clinique et à l'angiographie fluorescéinique et permet également de détecter, de quantifier et de classifier l'œdème maculaire diabétique. Grâce à l'OCT, il est possible d'analyser de manière très fine les structures intrarétiniennes, notamment la présence de décollements séreux rétinien infracliniques. C'est aussi un outil très fiable pour analyser l'interface vitréorétinienne et détecter un décollement postérieur du vitré précoce ou un syndrome de traction vitréomaculaire qui ne peuvent être identifiés à l'examen clinique.

Cette nouvelle technique d'imagerie a vu son intérêt croître encore plus par son utilisation pour l'évaluation de l'efficacité des traitements de l'œdème maculaire diabétique et le suivi de son évolution. Les traitements usuels de la maculopathie diabétique sont la photocoagulation laser, qui représente le traitement de référence, la vitrectomie postérieure dont les indications ont été améliorées avec l'avènement de l'OCT et l'injection intravitréenne ou sous-ténonienne de corticoïde retard.

De nouveaux traitements pharmacologiques, comme l'injection intraoculaire d'anti-VEGF, sont actuellement en cours d'évaluation, rehaussant l'apport des mesures précises de l'OCT dans le suivi longitudinal objectif de l'œdème maculaire et dans l'évaluation de l'efficacité des traitements instaurés. Le but de cette étude est de mettre en évidence l'apport de la tomographie en cohérence optique dans la

prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'œdème maculaire diabétique. On soulignera l'intérêt de la technique pour la détection de l'œdème maculaire et l'analyse des structures intrarétiniennes et de l'interface vitréomaculaire, l'apport des mesures quantitatives de l'épaisseur et du volume rétiens et enfin l'utilité de l'OCT dans l'évaluation thérapeutique et le suivi évolutif de la maculopathie diabétique œdémateuse.

# HISTORIQUE

## I Rappel anatomique

### 1 Anatomie de la rétine

Membrane sensorielle destinée à être impressionnée par les rayons lumineux, la rétine forme la tunique la plus interne du globe oculaire, recouvrant toute sa surface. Etendue de la papille à l'ora serrata, elle adhère fortement à ces deux zones, entre lesquelles elle tapisse de façon harmonieuse la choroïde. Par l'intermédiaire de son feuillet externe, l'épithélium pigmentaire, elle est solidaire de la choroïde. Sur son versant interne, elle est en contact avec le vitré par l'intermédiaire de la membrane hyaloïde. Au niveau de la base du vitré, près de l'ora serrata, rétine et vitré contractent des adhérences importantes (*Fig. 1*).

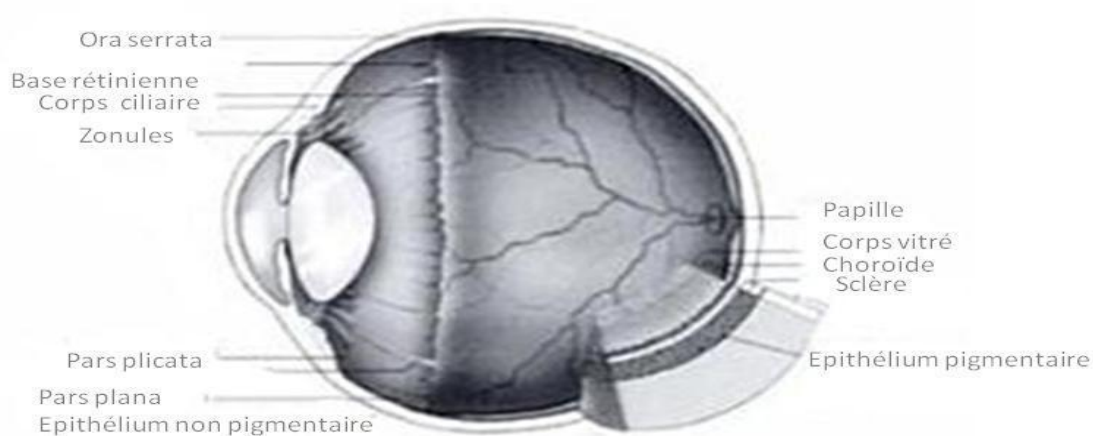
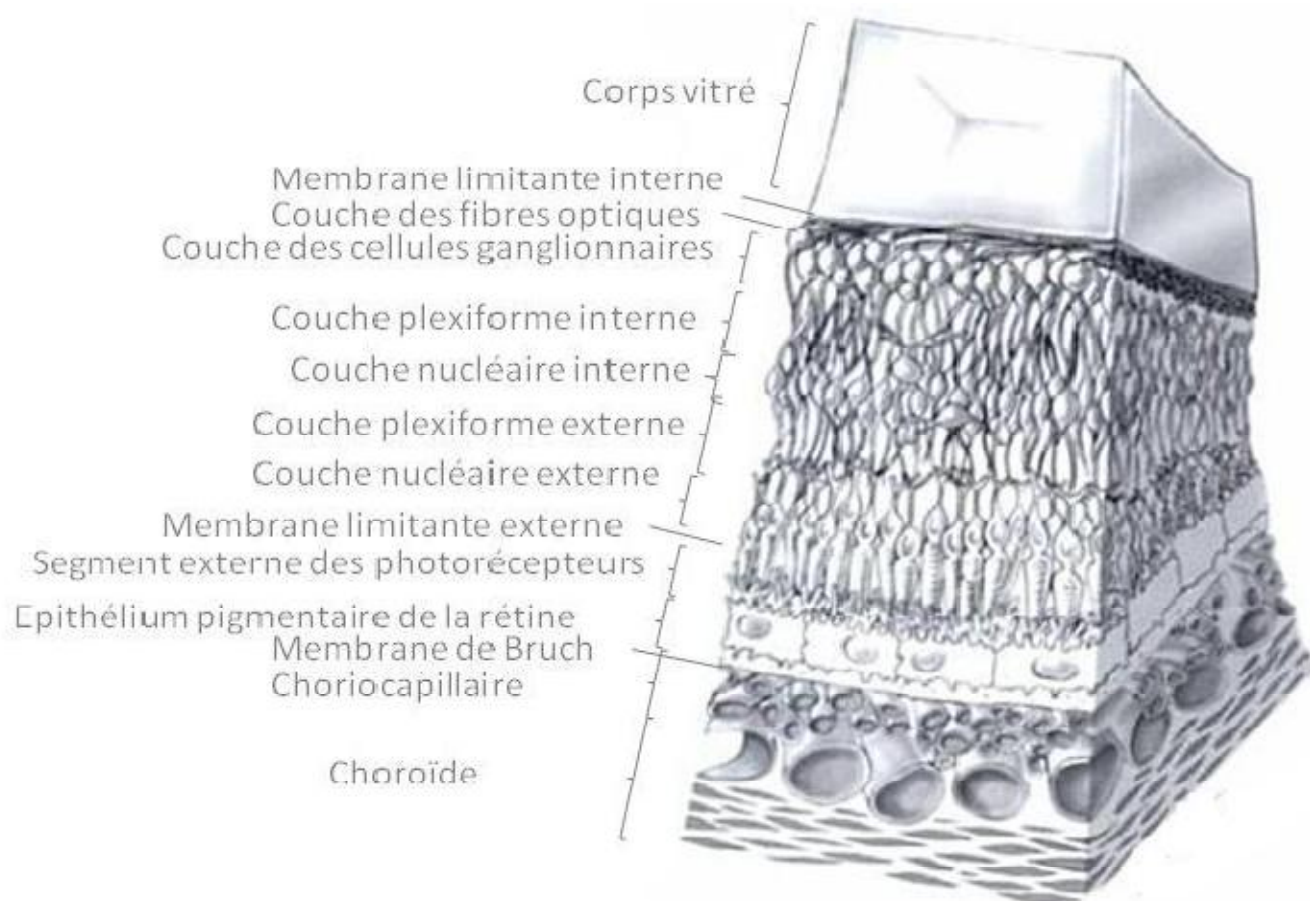


Figure 1: Schéma du globe oculaire

La rétine mature est composée de deux tissus : la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire de la rétine. La neurorétine est composée de six types de cellules neuronales (2 types de photorécepteurs : les cônes et les bâtonnets, cellules horizontales, bipolaires, amacrines et ganglionnaires) et de trois types de cellules gliales (cellules gliales de Muller, astrocytes et cellules microgliales) [1]. La densité de ces cellules ainsi que l'aspect de la rétine varient de la zone centrale à la périphérie. La rétine humaine présente ainsi du point de vue histologique dix couches (*Fig.2*)



**Figure 2: Couches de la rétine et de la choroïde**



De l'extérieur vers l'intérieur, on trouve (*Fig.3*)

- L'épithélium pigmentaire :

Couche la plus externe de la rétine, elle comporte approximativement 120 millions de cellules disposées en monocouche, et reliées par des jonctions serrées. L'épithélium pigmentaire (EP) sépare la rétine neurosensorielle de la choriocapillaire au niveau de la membrane de Bruch et, grâce aux jonctions serrées, constitue la partie externe de la barrière hémato-rétinienne. L'EP a de multiples fonctions comme la phagocytose des disques pour renouveler les bâtonnets et les cônes, le métabolisme de la vitamine A, le contrôle de diffusion de l'oxygène et l'apport de nutriments aux photorécepteurs.

- La couche des photorécepteurs :

Comprise entre l'épithélium pigmentaire et la membrane limitante externe, elle est constituée par la partie externe ou expansion externe des cellules photoréceptrices. Chaque cellule photoréceptrice présente en effet deux parties : une expansion externe et une expansion interne, séparées par la membrane limitante externe. On distingue deux types de cellules photoréceptrices : les bâtonnets, impliqués dans la vision scotopique et les cônes, impliqués dans la vision photopique. Epaisse en moyenne de 40  $\mu$ , la couche des photorécepteurs est constituée de 110 à 130 millions de bâtonnets pour 7 millions de cônes. La répartition des cônes et des bâtonnets est très différente : au niveau de la fovéola, seuls les cônes sont présents et nombreux : 150 000 par mm<sup>2</sup>, puis leur nombre diminue en allant vers la périphérie.

- La membrane limitante externe :

Située à la jonction des expansions externe et interne des photorécepteurs, elle se présente comme une fine lame perforée par ces cellules. Ce n'est pas une

véritable membrane mais une zone d'adhérence entre les articles internes des photorécepteurs et les cellules de Müller.

- La couche nucléaire externe :

Elle est constituée par les expansions internes des cellules photoréceptrices et par quelques corps cellulaires des cellules de Müller.

- La couche plexiforme externe :

Epaisse de 2  $\mu$  en rétine moyenne, la couche plexiforme externe s'épaissit considérablement au niveau du clivus où elle atteint 50  $\mu$  et forme alors la couche de Henlé. En extrême périphérie, son épaisseur diminue. Elle est constituée principalement par des synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires. En outre, elle contient les prolongements cytoplasmiques des cellules de Müller et des cellules horizontales.

- La couche nucléaire interne :

Elle contient les corps cellulaires de quatre types de cellules : les cellules bipolaires, horizontales, amacrines et les cellules de Müller. Ces noyaux, étagés sur 4 à 10 couches, lui confèrent une épaisseur moyenne de 35 à 40  $\mu$  ; cette épaisseur diminue en périphérie. Cette couche n'existe pas au niveau de la fovéola.

- La couche plexiforme interne :

Absente au niveau de la fovéola, son épaisseur moyenne est de 20 à 30  $\mu$ . Plus lâche que son homologue interne, elle est également une zone de synapses entre les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires et les cellules amacrines.

- La couche des cellules ganglionnaires :

Egalement absente au niveau de la fovéola, son épaisseur est maximale au niveau du clivus où elle atteint 80  $\mu$ . Son épaisseur diminue ensuite en rétine moyenne où une seule couche de cellules est présente.

- La couche des fibres optiques :

Constituée par les axones des cellules ganglionnaires, son épaisseur augmente de la périphérie vers la papille, y atteignant 30  $\mu$ . Elle est également absente au niveau de la fovéala.

- La membrane limitante interne :

Élément le plus interne de la rétine, la MLI est une membrane basale qui est formée principalement par la juxtaposition ininterrompue des pieds des cellules de Muller. Dans sa position interne, elle est en contact intime avec la membrane hyaloïde postérieure (ou cortex vitréen postérieur).

La MLI est d'épaisseur variable en fonction de sa topographie. Fine au niveau de la base du vitré, en regard de la fovéa et des gros vaisseaux rétiniens et de la papille, elle s'épaissit progressivement à mesure qu'on approche le pôle postérieur. En regard des gros vaisseaux, de la base du vitré, de la papille et de la macula, elle présente des pores au travers desquels se créent des adhésions vitréorétiniennes. En effet, la hyaloïde postérieure contient des fibrilles vitréennes qui peuvent venir adhérer à la membrane limitante interne, voire la traverser et venir au contact des cellules de Müller. La liaison entre la MLI de la rétine et la membrane hyaloïde postérieure définit l'interface vitréorétinienne.

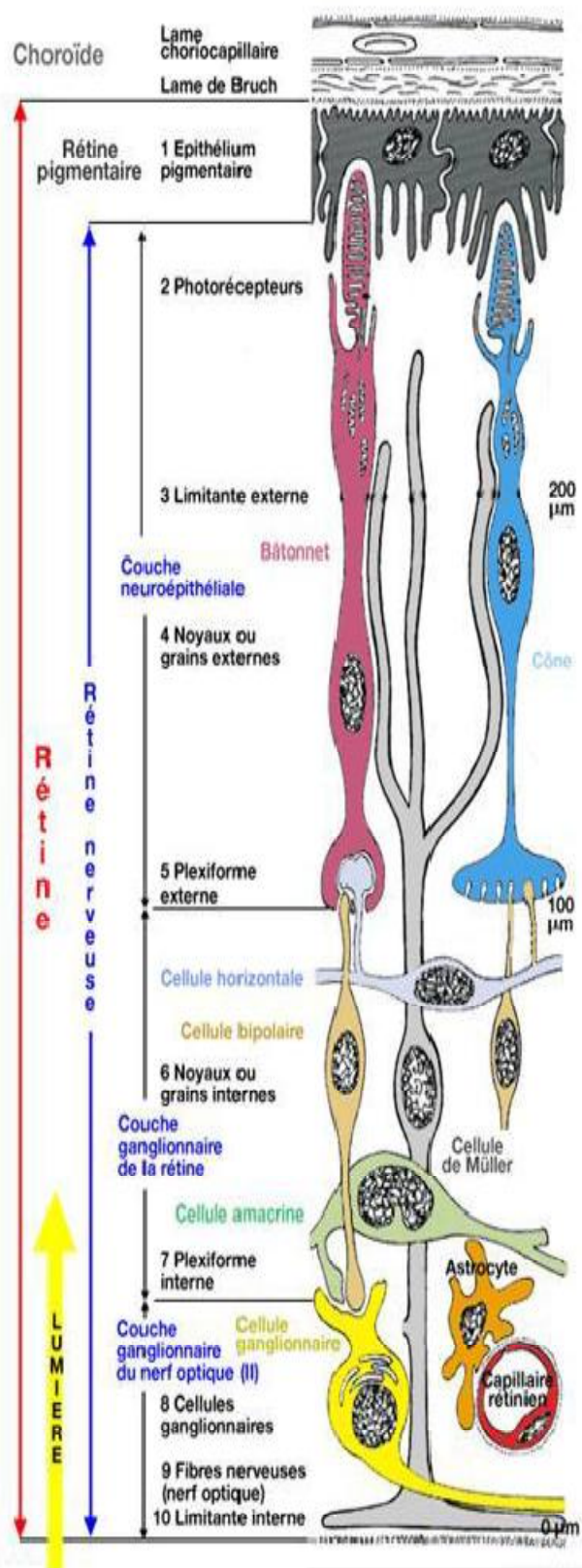


Figure 3: Schéma illustrant les différentes couches histologiques de la rétine

## 2. Anatomie de la région maculaire

La région maculaire est le secteur de rétine centrée par la macula et située dans un disque de rayon égal à la distance entre la macula et la papille. Son diamètre est d'environ 5,5 mm, elle correspond approximativement au pôle postérieur du clinicien (*Fig.4*). C'est la région spécialisée de la rétine principalement impliquée dans la vision photopique, l'acuité visuelle, la vision de contraste et la vision colorée.

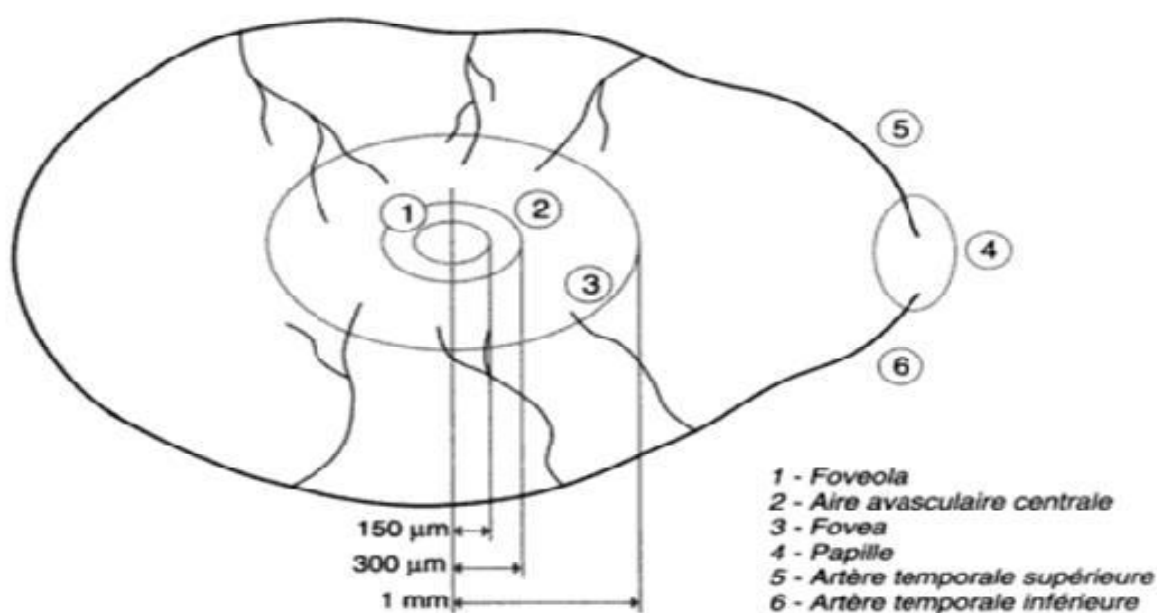


Figure 4: Schéma de la région maculaire

La macula (ou fovéa) est une zone particulière de la région maculaire où la concentration des cônes est la plus élevée. Elle mesure environ 1,5 diamètre papillaire, contient environ 120 000 cônes/mm<sup>2</sup> et fait environ 20°. Son aspect légèrement jaunâtre est dû en partie à la présence d'un pigment xanthophylle au sein de la rétine neurosensorielle, et en partie aux cellules de l'épithélium pigmentaire sous-jacent qui sont plus petites, plus hautes et plus fortement pigmentées (*Fig.5*).

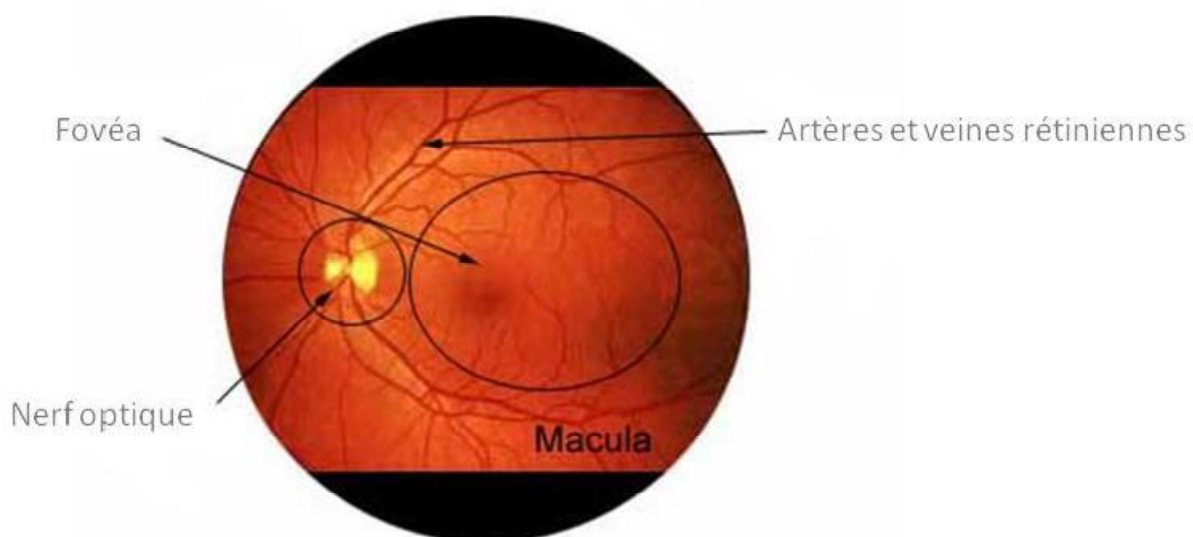


Figure 5: Image d'un fond d'œil montrant une macula normale

Dans cette zone, à chaque cône correspond une cellule de l'épithélium pigmentaire, une cellule bipolaire et une cellule ganglionnaire. La fovéa présente une dépression centrale, appelée fovéola, qui fait approximativement 350  $\mu\text{m}$  de diamètre et est constituée par une rétine très mince. Cette minceur caractéristique est due à l'absence des couches internes : nucléaire interne, plexiforme interne, couche des cellules ganglionnaires et des fibres optiques. La couche des photorécepteurs y est exclusivement composée de cônes (environ 2500 cônes). La membrane limitante interne y est très mince et sans adhérence de fibrilles vitréennes (Fig.6).

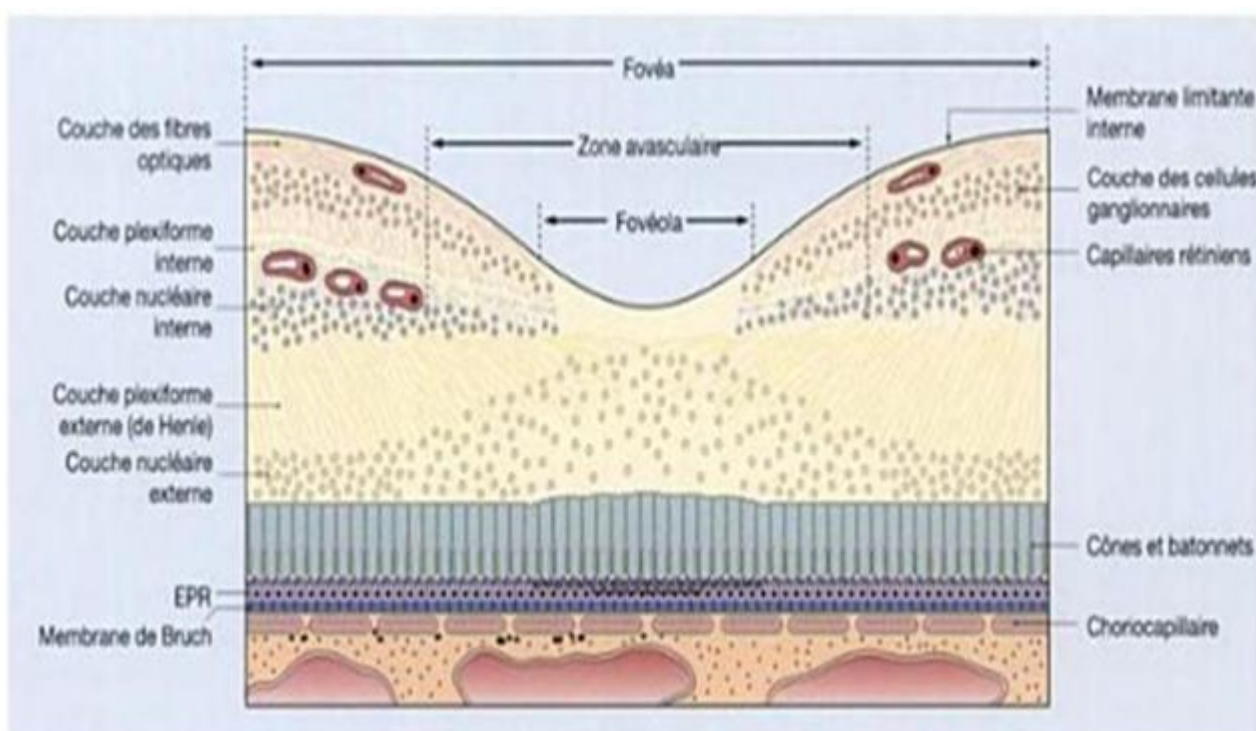


Figure 6: Coupe schématique de la fovéa

L'épaisseur de la fovéola est de 170  $\mu\text{m}$  au centre, alors qu'elle mesure 350  $\mu\text{m}$  dans la région périfovéolaire. Cet amincissement central est dû au déplacement radiaire des neurones de la rétine interne, des cellules ganglionnaires et des cellules de Muller. Afin que les cônes de la fovéa puissent établir des connexions avec les

neurones de la rétine interne ainsi déplacés, les fibres de connexion internes des cônes sont particulièrement longues et contribuent à former ensemble la couche des fibres de Henlé. Cette zone n'a pas de capillaires rétinien, car il n'y a pas de rétine intérieure à ce niveau; la zone avasculaire centrale fait environ 500  $\mu\text{m}$  de diamètre [2].

L'orientation horizontalisée des fibres de Henlé entraîne une certaine laxité tissulaire facilitant la formation de logettes au cours de l'œdème maculaire. Au cours de la rétinopathie diabétique, l'œdème et les exsudats s'accumulent généralement dans la région fovéolaire, car les fibres de connexions ne sont pas étroitement liées entre elles. Cela s'observe cliniquement avec la disposition radiaire des logettes cystoïdes de l'œdème maculaire, ou avec l'aspect en étoile maculaire que prennent les exsudats lipidiques. Au niveau fovéolaire, les photorécepteurs sont parfaitement alignés par rapport à la lumière incidente. En présence du liquide intra- ou sous-rétinien, cet alignement peut être perdu, ce qui peut provoquer une baisse visuelle. Au pourtour de la fovéa, la région maculaire se poursuit par la parafovéa puis la périfovéa

### 3. Rappel physiologique

#### 3.1. Barrière hémato-rétinienne:

La barrière hémato-rétinienne est formée d'une composante externe, l'épithélium pigmenté de la rétine et d'une composante interne, l'endothélium vasculaire rétinien, elle empêche les échanges entre le vitré et la lumière vasculaire.

Ces deux membranes possèdent des jonctions inter-cellulaires de type zonula occludens très étanches. Cette BHR présente une grande analogie avec la barrière hémato-cérébrale.



L'épithélium pigmenté de la rétine assure l'étanchéité entre la rétine et la choroïde dont l'endothélium des capillaires est fenêtré.

Des marqueurs spécifiques de la BHR et de la barrière hémato-encéphalique ont été mis en évidence.

- Le transporteur du glucose GLUT-1.
- La protéine ZO-1 (zonula occludens 1) spécifique des jonctions serrées.

### 3.2 Pression intra-oculaire :

La PIO résulte de l'équilibre s'établissant entre le contenu du globe (cristallin, vitré, uvée et HA) et son contenant (coque cornéosclérale), le rôle essentiel étant joué par l'HA.

L'humeur aqueuse est formée au niveau des procès ciliaires du corps ciliaire, à partir du plasma. Elle est sécrétée dans la chambre postérieure et gagne la chambre antérieure à travers la pupille. Dans la chambre antérieure, l'HA, modifiée dans sa composition du fait des échanges avec les tissus rencontrés, va être éliminée au niveau de l'angle iridocornéen par la voie principale trabéculocanaliculaire et par la voie accessoire uvéosclérale. En dehors de son influence primordiale sur la PIO et de son rôle optique, l'HA assure, en outre, une fonction métabolique nutritionnelle vis-à-vis du cristallin, de la cornée et du trabéculum, aussi bien par les nutriments qu'elle leur fournit que par leurs déchets qu'elle élimine.

#### 4. Vascularisation de la rétine

La rétine reçoit son apport sanguin par un double système :

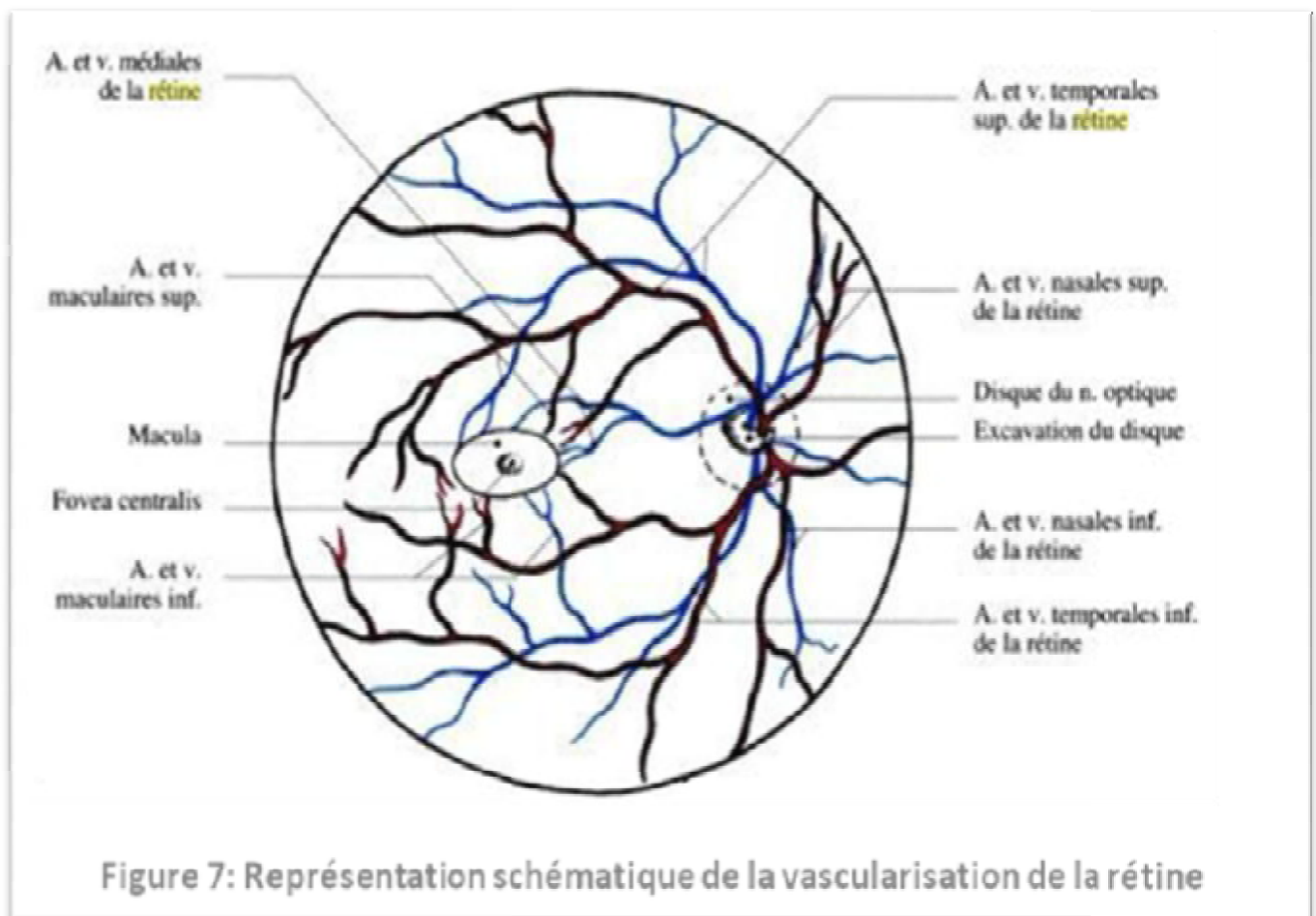
-La choriocapillaire vascularise les couches externes et notamment les photorécepteurs.

Ce réseau capillaire joue un rôle fondamental dans la vascularisation fovéolaire.

-Un système d'artères intrarétiniennes, branches de l'artère centrale de la rétine, prend en charge l'apport artériel aux couches internes de la rétine, c'est-à-dire, les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires et les fibres optiques. A ce réseau, peuvent s'ajouter des artères surnuméraires comme les artères cilio-rétiniennes.

Ces deux systèmes n'entrent normalement pas en contact l'un avec l'autre.

La région maculaire présente des particularités. Elle reçoit sa vascularisation des deux artères temporales supérieure et inférieure et du réseau choroïdien. Les artérioles et les capillaires issus de ces deux artères se dirigent vers la fovéa et s'unissent pour former une arcade périfovéolaire continue, qui limite une zone fovéolaire avasculaire. La fovéola est dépourvue de capillaires rétiniens et dépend directement du réseau choroïdien sous-jacent. Sa faible épaisseur rend possible cette situation. Exceptionnellement, l'artère centrale de la rétine fournit une branche maculaire, horizontale, se divisant entre la papille et la fovéa en deux branches circonscrivant cette dernière (*Fig.7*).



Le drainage veineux de la rétine est assuré principalement par la veine centrale de la rétine. La circulation veineuse suit approximativement la circulation artérielle, l'ensemble formant un réseau grillagé propre à chaque individu.

## II Maculopathie diabétique

### 1.Épidémiologie de la maculopathie diabétique

Le diabète affecte environ 347 millions de personnes dans le monde[3] . Et la prévalence du diabète est en constante augmentation, on estime à 592 millions le nombre de personnes diabétiques en 2035[4].En France, le nombre de patients atteints de diabète a été évalué en 2011 à plus de 3 millions de personnes [5]. Les patients âgés de plus de 18 ans et atteints d'un diabète de type 1 et d'un diabète de type 2 représentaient respectivement 6% et 92% des diabétiques [5]. Parmi les complications systémiques du diabète, la rétinopathie diabétique est la complication microvasculaire la plus fréquente [6]. Une étude sur une large cohorte de patients diabétiques en occident (Liverpool Diabetic Eye Study) a montré des incidences cumulatives élevées de la RD sur une période de cinq ans avec respectivement une incidence cumulative de 36,8 et 30,5% au cours du diabète de type 1 et 2 entre [7,8].La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans dans les pays industrialisés [9]. L'œdème maculaire diabétique représente la principale cause de malvoyance au cours de la rétinopathie diabétique [10, 11,12].

La prévalence de la maculopathie diabétique varie selon le délai de découverte du diabète. Elle reste difficile à évaluer en raison des différentes méthodologies utilisées dans les études. Javitt et Coll retrouve chez les patients récemment diagnostiqués diabétiques, une prévalence de 0 à 3%, ce taux augmente à 28% et peut atteindre 29% quand le diagnostic de diabète est connu et évolue depuis au moins 20 ans [13]. Yau et coll ont analysé les données de 35 études et retrouvent une prévalence de l'œdème maculaire diabétique à travers le monde de 6,8% (6,74-6,89) soit 21 millions de personnes [14]. Plusieurs études ont ainsi rapporté des prévalences et incidence élevées de la rétinopathie diabétique et de l'œdème

maculaire diabétique malgré les stratégies visant contrôler l'équilibre glycémique et tensionnel chez les patients diabétiques, ce qui fait de ces atteintes un problème de santé publique majeur dans le monde [15].

## 2. Sémiologie

Les maculopathies diabétiques englobent l'œdème maculaire diabétique et la maculopathie ischémique

### 2.1. La maculopathie ischémique

Elle est caractérisée par un élargissement de la zone avasculaire centrale (ZAC). Le diamètre normal de la ZAC varie de 350 à 750  $\mu\text{m}$  [16]. En cas d'ischémie maculaire, le diamètre de la ZAC s'élargit en raison d'une occlusion étendue des capillaires maculaires pour atteindre au moins deux fois son diamètre normal. La baisse de l'acuité visuelle (BAV) ne surviendrait que si le diamètre de la ZAC atteint 1000  $\mu\text{m}$  [17]. L'angiographie à la fluorescéine est l'examen de choix pour visualiser et caractériser l'ischémie maculaire.

### 2.2. L'œdème maculaire diabétique

D'après la classification internationale de l'American Academy of Ophthalmology, l'OMD est défini par la présence de tout épaissement rétinien ou exsudat lipidique du pôle postérieur, chez un patient diabétique, porteur d'une rétinopathie diabétique. La pathogénie de l'OMD est complexe et reste encore incomplètement élucidée l'heure actuelle. Elle serait liée à une rupture des barrières hémato-réiniennes mais aussi à une altération des mécanismes de déshydratation de la rétine. Ces mécanismes engendrent une accumulation de liquide plasmatique et de protéines dans le milieu extracellulaire et se traduit anatomiquement par un

épaississement rétinien maculaire. Le signe d'appel est souvent une BAV progressive dont la sévérité et la progression dépendent de la sévérité de l'OM et de l'atteinte fovéolaire. D'autres signes cliniques peuvent survenir, tels les scotomes, les métamorphopsies...

Le diagnostic est clinique dans les cas d'épaississement rétinien important et peut être plus difficile si cet épaississement est discret. On peut alors s'aider de verres de contact cornéens (volk centralis direct, Goldmann lens).

La tomographie par cohérence optique (OCT), est aujourd'hui l'examen de référence pour le diagnostic de l'OMD. Il est plus sensible que la biomicroscopie pour diagnostiquer un OMD débutant et permet :

- D'objectiver l'épaississement rétinien
- De le localiser par rapport à la fovéa
- De le caractériser
- D'évaluer l'état de la rétine interne et externe et objectiver d'éventuels facteurs pronostiques péjoratifs (atrophie des photorécepteurs, amincissement de la rétine interne...)
- D'objectiver d'autres anomalies de l'interface vitréo-maculaire qui peuvent y être associées (Membrane épimaculaire, Traction vitréo-maculaire...)
- Suivre l'évolution de l'OM sous traitement

Un décollement séreux rétinien peut être associé à l'OM (dans 15% des cas dans l'étude de Gaucher et coll [18]. Le mécanisme d'apparition du DSR et son rôle pronostique ne sont pas encore bien compris. Les photographies couleur du fond d'oeil permettent de voir les lésions rétiniennes avec une plus grande sensibilité que l'examen du fond d'œil et permettent de quantifier la sévérité de la RD associée à l'OMD.

L'angiographie à la fluorescéine garde un intérêt dans la visualisation de l'œdème maculaire cystoïde. Dans les autres cas d'œdème maculaire, la diffusion du colorant à travers les parois des capillaires altérées n'est pas synonyme d'œdème maculaire. L'angiographie permet surtout d'évaluer l'ischémie maculaire associée et guide le laser focal en visualisant les microanévrismes responsables de diffusion de colorant.

### 3 Physiopathogénie de l'œdème maculaire diabétique

La transparence rétinienne est assurée par l'intégrité des barrières hémato-réiniennes (BHR) interne et externe, par le maintien d'un gradient de pression oncotique entre le milieu vitréorétinien et la choroïde et par l'épithélium pigmentaire qui assure une déshydratation active de la rétine. Bien que les variations du flux sanguin rétinien expliquent partiellement l'extravasation du fluide, le mécanisme le plus important de l'œdème maculaire est la rupture des barrières hémato-réiniennes[19].

La BHR interne est constituée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales, leur membrane basale et les péricytes (*Fig.8*). Les cellules de l'épithélium pigmentaire et leurs jonctions serrées composent la BHR externe (*Fig.9*). A l'état normal, les mouvements de fluide à travers les parois des capillaires réiniens sont régulés par la BHR interne. Le passage de métabolites (ions, glucose) du compartiment plasmatique vers les cellules réiniennes s'effectue à travers la cellule endothéliale par transport vésiculaire. En revanche, les grosses molécules telles que les protéines restent dans le compartiment intravasculaire. Dans certaines conditions pathologiques, l'ouverture des jonctions serrées permet le passage intercellulaire d'eau et de protéines. Il existe plusieurs protéines intervenant dans la formation de ces jonctions serrées. Il semblerait que la «zonula-occludens»<sup>1</sup> (ZO-1)

soit au centre du complexe de la jonction serrée en reliant les protéines transmembranaires aux protéines du cytosquelette cellulaire [20].

L'augmentation de la perméabilité vasculaire est ainsi à l'origine d'hémorragies intrarétiniennes et d'œdème qui peut être diffus ou localisé. L'œdème rétinien diffus résulte d'une extravasation étendue du contenu des capillaires. L'œdème rétinien localisé résulte d'une fuite locale au niveau des microanévrismes et de segments capillaires dilatés. L'œdème rétinien localisé chronique entraîne un dépôt d' « exsudats secs » à la jonction entre rétine saine et rétine œdémateuse. Ces exsudats qui sont formés de lipoprotéines et de macrophages remplis de lipides entourent classiquement les fuites qui se produisent au niveau des microanévrismes, d'où leur appellation d'exsudats circinés (du latin « *circinia* » : couronne). Quand la fuite cesse, ils se résorbent spontanément en quelques mois ou années, soit dans les capillaires sains voisins, soit par phagocytose de leur contenu lipidique. L'extravasation chronique conduit à l'augmentation de la taille d'exsudats et à la formation de dépôts de cholestérol.



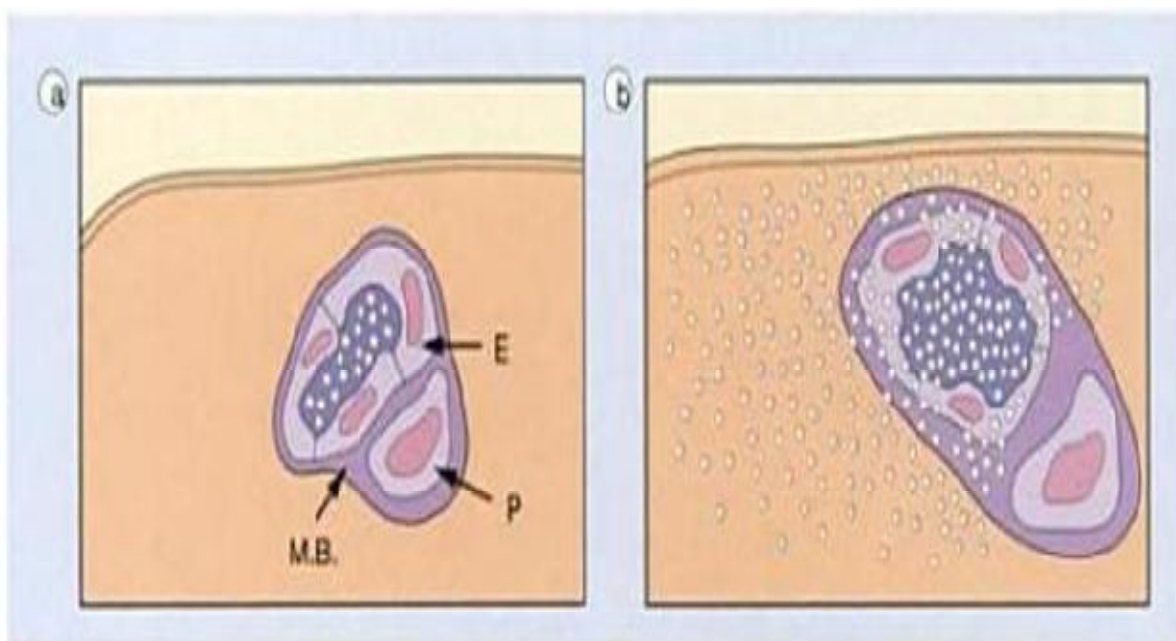


Figure 8: La barrière hémato-rétinienne interne

(M.B: membrane basale; E: cellule endothéliale capillaire; P: péricyte)

(a: Barrière intacte; b: Barrière rompue)

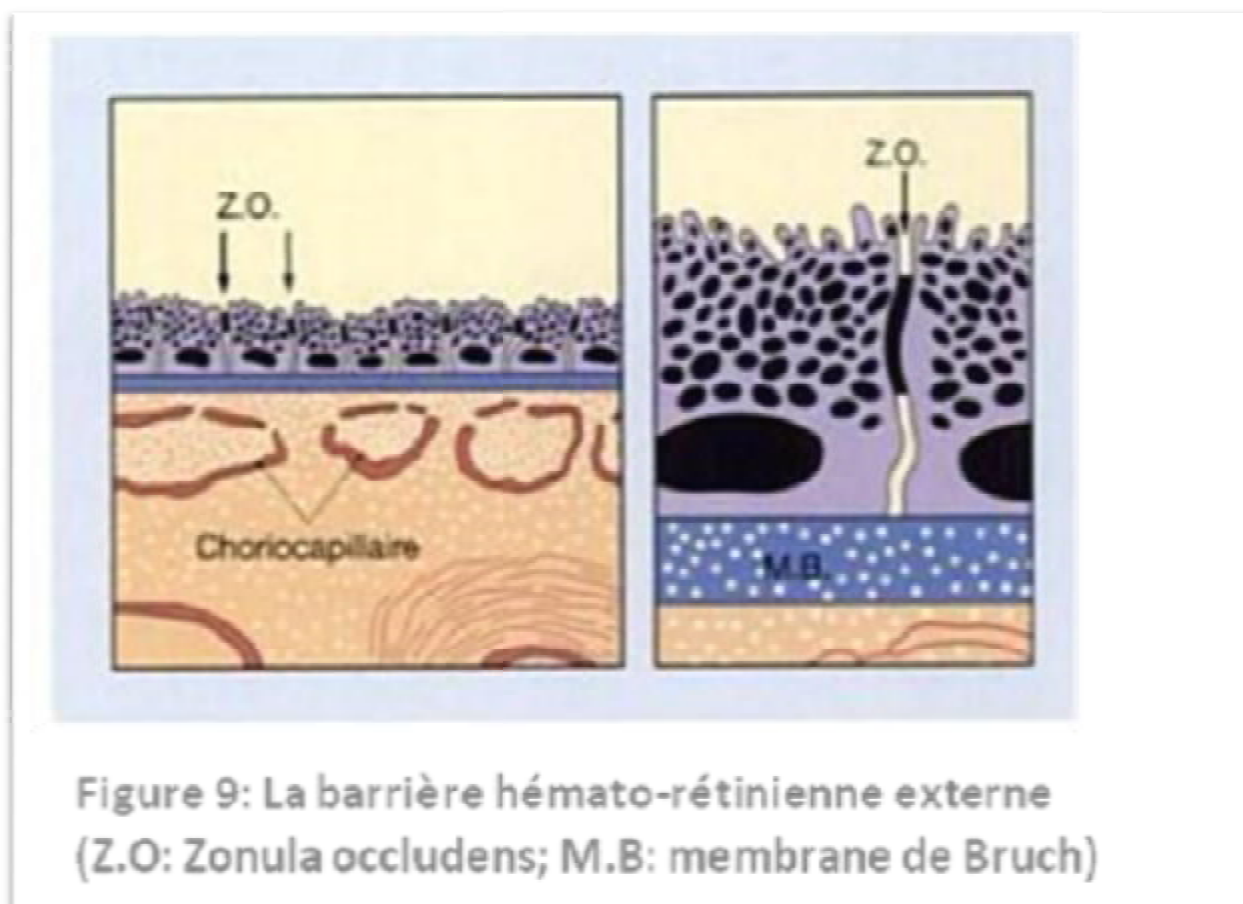


Figure 9: La barrière hémato-rétinienne externe

(Z.O: Zonula occludens; M.B: membrane de Bruch)

Les mécanismes aboutissant à la formation de l'œdème maculaire, et notamment ceux altérant la BHR interne, restent encore incertains et sont souvent intriqués. Ils peuvent être d'origine métabolique, mécanique, inflammatoire, ischémique et systémique [21].

- Facteurs métaboliques

Plusieurs facteurs biochimiques ont été étudiés pour expliquer la rupture de la BHR chez les diabétiques. La voie du sorbitol ainsi que les anomalies de glycation du collagène seraient impliquées dans l'épaississement de la membrane basale rencontré au cours du diabète, ainsi que dans la raréfaction des péricytes, ce qui perturberait la régulation du débit sanguin par ces cellules contractiles. Néanmoins, les répercussions de ces modifications anatomiques sur la rupture de la BHR ne sont pas encore clairement établies. En revanche, la voie du sorbitol et les produits avancés de la glycation sont également impliqués dans la régulation d'expression du VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor) dont le rôle sur la BHR est mieux connu [22]. On a montré que le VEGF induisait précocement une rupture de la BHR au niveau des veinules et des capillaires de la rétine interne, alors qu'aucun récepteur du VEGF n'a pu être retrouvé au niveau de l'épithélium pigmentaire.

- Facteurs mécaniques :

Plusieurs auteurs ont démontré le rôle primordial du vitré dans l'apparition de l'OMD, que ce soit par les médiateurs qu'il contient (facteurs de croissance dont le passage dans la cavité vitréenne serait facilité par la rupture de la BHR interne) [23], ou par son rôle mécanique tractionnel. En effet, certains auteurs ont montré une amélioration significative des résultats fonctionnels et anatomiques sur certains œdèmes maculaires diffus après vitrectomie [24,25]. Par ailleurs, le taux de résolution spontanée d'OMD est statistiquement plus important dans les yeux qui présentent une séparation vitréomaculaire en comparaison aux yeux sans

décollement postérieur du vitré (DPV)[26]. En outre, grâce à la tomographie en cohérence optique, on a pu observer chez le sujet normal [27] comme lors de l'OMD [28] que le DPV commence par un décollement périfovéolaire de la hyaloïde postérieure. Cela implique que celle-ci reste adhérente au centre de la dépression fovéolaire pendant une durée prolongée, pouvant alors transmettre au tissu nerveux la traction à laquelle elle est soumise (Fig10). Cette traction n'a habituellement pas de conséquence sur une macula normale, mais elle peut aggraver la tendance à l'œdème en cas de rupture de la BHR, ce qui donne un regain de légitimité à l'hypothèse mécanique. Le rôle de l'OCT est ici capital pour étudier les rapports vitréo-rétiniens chez le diabétique.



- Facteurs inflammatoires :

Certains médiateurs de l'inflammation ont été retrouvés dans l'OMD. Cependant, il est difficile de savoir si l'inflammation est un facteur déclenchant ou une conséquence de la rupture de la BHR. Il semblerait que les rapports entre l'inflammation et l'OMD soient réciproques et passent par la synthèse du VEGF.

Celui-ci peut-être secrété à partir des cellules gliales, de la rétine interne, des cellules ganglionnaires, des péricytes, des cellules endothéliales ou de l'épithélium pigmentaire. Son expression est augmentée par l'hyperglycémie chronique et par l'ischémie induite par la formation de capillaires acellulaires [29]. La stimulation du récepteur au VEGF entraînerait une phosphorylation des différentes protéines cellulaires provoquant une modification des canaux paracellulaires avec une ouverture des jonctions serrées [30]. Les autres facteurs de croissances pouvant modifier la BHR sont l'*insulin-like growth factor* (IGF-1), le PDGF et le *fibroblast growth factor* (FGF) qui peuvent augmenter l'expression du VEGF au niveau des cellules endothéliales [32]. Néanmoins, leur rôle dans la rupture de la BHR est moins étudié que celui du VEGF. L'histamine semble également jouer un rôle par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques au niveau des cellules endothéliales en réduisant l'expression d'une protéine de jonction serrée (ZO-1), de même que certaines interleukines (IL-6 et IL-8) synthétisées au cours des réactions inflammatoires.

- Facteurs vasculaires :

L'hypoxie locale du tissu rétinien observée au cours de la rétinopathie diabétique s'associe fréquemment à la formation de microanévrismes en bordure des territoires non perfusés. L'hypoxie est d'ailleurs un des paramètres pouvant entraîner une augmentation de synthèse du VEGF. Les diffusions observées sur l'angiographie fluorescéinique à partir de ces microanévrismes témoignent d'une rupture de la BHR interne qui est probablement majorée par les anomalies hémodynamiques rencontrées dans la rétinopathie diabétique. Ainsi, l'augmentation locale du flux sanguin rétinien en cas de rétinopathie diabétique favoriserait les diffusions transcapillaires.

- Facteurs systémiques :

Le rôle de multiples facteurs systémiques sur la progression de la rétinopathie diabétique a été revu récemment avec précision par Aiello et al[32]. Depuis longtemps, il a été reconnu que le degré de l'équilibre du diabète (reflété par la glycémie sanguine et l'HbA1c) et l'hypertension artérielle (>130/80) sont des facteurs prédictifs importants du risque de survenue et de progression de la rétinopathie diabétique. En outre, l'œdème maculaire peut être la conséquence d'une augmentation importante du débit sanguin, soit par élévation de la pression hydrostatique (insuffisance cardiaque congestive et/ou insuffisance rénale), soit par baisse de la pression oncotique en cas d'hypoalbuminémie par perte rénale ou défaut de production hépatique, ce qui permet le passage des fluides des vaisseaux et formation d'œdème. L'augmentation du taux de lipides sanguins favorise le dépôt d'exsudats lipidiques au niveau maculaire. Il semble enfin que l'anémie aggrave l'hypoxie rétinienne, et de ce fait la rétinopathie diabétique [33], elle est la conséquence directe de la diminution de la production de l'érythropoïétine lors du diabète. On comprend donc mieux l'importance capitale du contrôle des facteurs systémiques dans la prise en charge thérapeutique de la maculopathie œdémateuse.

#### 4. Anatomopathologie de l'œdème maculaire diabétique

Outre les mécanismes physiopathologiques connus et décrits, il existe au niveau de la macula une prédisposition anatomique à l'accumulation liquidienne. En effet, cette région présente une certaine compliance tissulaire pour la formation de logettes du fait de l'orientation horizontale des fibres de Henlé. De plus, la macula est une zone où se concentrent beaucoup de cellules à haute activité métabolique. Ainsi, toute pathologie inflammatoire, vasculaire ou métabolique se répercute en premier au niveau maculaire.

Sur le plan histologique, la part relative de l'accumulation de liquide intracellulaire ou extracellulaire reste encore un sujet de controverse. En effet, deux études donnent des conclusions contradictoires en raison de techniques de fixation différentes et d'examen histologiques effectués à des stades différents de l'œdème [21]. Pour Gass, l'accumulation de liquide est extracellulaire et comprime les cellules de Muller formant ainsi les parois des logettes cystoïdes. Elles apparaissent comme des kystes intrarétiniens sur les coupes histologiques. Lorsqu'elles deviennent confluentes, elles forment un espace liquidien intrarétinien entrecoupé par des « piliers » représentés par les cellules de Muller. Tandis que pour Fine, l'œdème serait d'abord intracellulaire par gonflement des cellules de Muller où des lésions ischémiques ont été identifiées : les espaces cystoïdes représenteraient alors les cellules de Muller ballonnées. En fait, en cas d'œdème important, c'est le compartiment extracellulaire qui est préférentiellement atteint. L'accumulation de liquide se fait essentiellement au niveau des couches plexiforme externe et nucléaire interne [34] (*Fig. 11*). Par ailleurs, les logettes cystoïdes peuvent devenir coalescentes et aboutir à la formation d'un trou lamellaire dans les cas évolués.

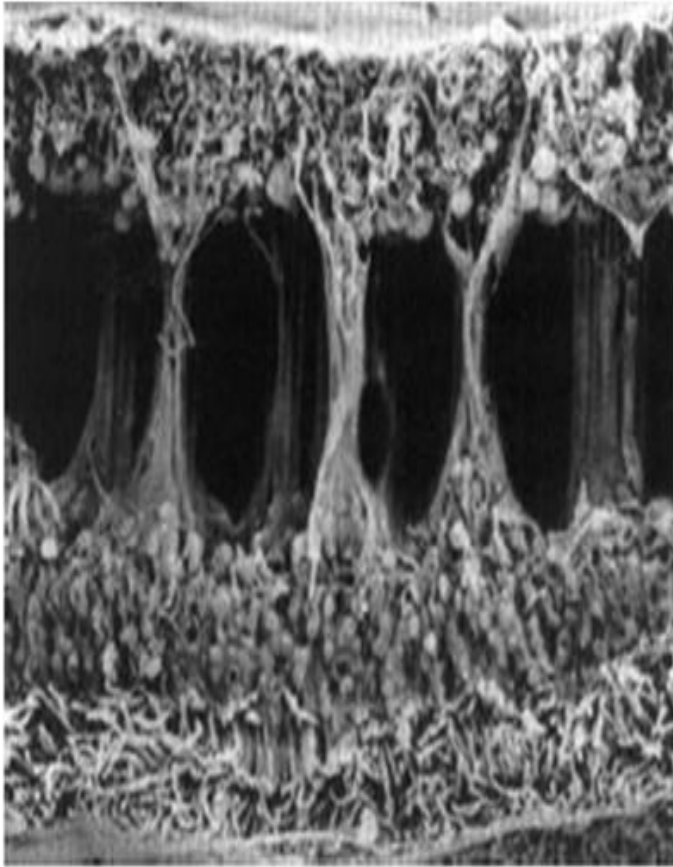


Figure 11: Aspect de l'OM en microscopie électronique d'après Antcliff montrant les cellules de Muller espacées par l'accumulation de liquide dans le compartiment extra-cellulaire

## 5. Diagnostic de la maculopathie diabétique

### 5.1 Classification de la maculopathie diabétique :

La maculopathie diabétique n'est qu'un des aspects de la rétinopathie diabétique et s'observe aussi bien dans ses formes proliférantes que non proliférantes. Cependant, elle joue un rôle dans la baisse d'acuité visuelle, qui est indépendante du risque néovasculaire : une classification particulière de la maculopathie diabétique est donc justifiée. Plusieurs classifications de la maculopathie ont été proposées [35].

Actuellement, deux classifications sont principalement utilisées: La classification de l'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) [36] qui est la classification de référence pour les études cliniques. Elle classe l'œdème maculaire selon sa localisation par rapport au centre de la macula. L'œdème maculaire est ainsi défini comme tout épaissement rétinien touchant la région maculaire détectable à l'examen biomicroscopique ou sur des clichés couleurs stéréoscopiques du fond d'œil, associé ou non à des exsudats. L'œdème maculaire « cliniquement significatif » est un stade de gravité pour lequel il faut envisager un traitement par laser. Il est défini par la présence d'un ou plusieurs des signes suivants :

- épaissement rétinien à moins de 500µm du centre de la fovéa
- exsudats durs à moins de 500µm du centre de la fovéa, s'il est associé à un épaissement rétinien adjacent (qui peut être en dehors de la limite des 500µm)
- zone d'œdème rétinien d'un diamètre papillaire (1500µm) ou plus, dont une partie est à moins d'un diamètre papillaire du centre de la fovéa.

C'est une définition clinique qui ne tient pas compte de l'analyse angiographique (*Fig. 12*).



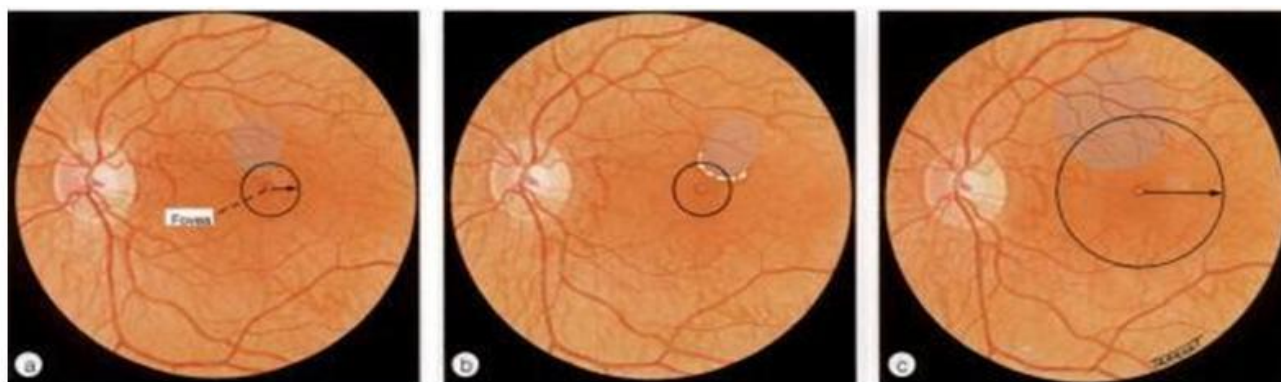


Figure 12: Œdème maculaire cliniquement significatif

La classification de l'association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) :

Qui prend en compte les lésions observées cliniquement en fond d'œil et/ou en angiographie. Elle définit les différents stades de la rétinopathie diabétique et donne la possibilité d'y associer à part la maculopathie diabétique [37]. Elle distingue:

- Œdème maculaire focal +/- exsudat
- Œdème maculaire diffus de la région centrale avec ou sans œdème maculaire cystoïde
- Maculopathie ischémique.

Toutes ces classifications sont basées sur l'observation clinique et angiographique et ne prennent pas en compte certaines formes cliniques de la maculopathie diabétique comme celles liées aux tractions vitréennes sur la rétine. Il est probable qu'avec la généralisation des techniques d'évaluation, dont l'OCT, ces classifications vont encore évoluer et intégrer de nouvelles données structurales, dont l'état de l'interface vitréo-rétinienne.

## 5.2 Définition clinique et angiographique de la maculopathie diabétique

La maculopathie diabétique présente deux formes cliniques : la maculopathie œdémateuse et la maculopathie ischémique.

- La maculopathie ischémique :

Est une forme peu fréquente, de mauvais pronostic, habituellement associée à une rétinopathie non proliférante sévère ou proliférante et dont le diagnostic est essentiellement angiographique.

Elle est secondaire à une occlusion étendue des capillaires maculaires et se définit angiographiquement par un élargissement de la zone avasculaire centrale de plus de 1000  $\mu\text{m}$  de diamètre, c'est-à-dire deux fois le diamètre normal, selon la classification de Bresnick. On s'intéressera donc exclusivement à la maculopathie diabétique œdémateuse.

- L'œdème maculaire diabétique :

Est défini par l'épaississement de la rétine maculaire secondaire à une hyperperméabilité des capillaires rétinien par rupture de la BHR interne. On distingue deux aspects dans l'œdème maculaire diabétique : l'œdème maculaire focal et l'œdème maculaire diffus, de type cystoïde ou non cystoïde. Ces deux formes peuvent coexister dans un même fond d'œil, on parle alors d'œdème maculaire mixte.

- L'œdème maculaire focal :

L'OM focal ou localisé est un épaississement rétinien localisé, secondaire à une diffusion focale à partir d'un ou de plusieurs microanévrismes ou d'anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR). L'angiographie permet de repérer les lésions microvasculaires causales qui siègent en général en dehors des 1500 $\mu$  de la macula.

L'œdème maculaire est le plus souvent associé à des exsudats organisés en « couronne » autour des microanévrismes dont ils sont issus (exsudats circinés). Ils prennent un aspect stellaire autour de la macula en raison de la disposition radiaire des fibres de Henlé. Ce sont des exsudats « durs » ou « lipidiques » provenant du transfert de lipoprotéines qui s'accumulent à la jonction rétine œdémateuse-rétine saine. Ces lipoprotéines précipitent dans les couches plexiformes externes et internes de la rétine (Fig. 13).

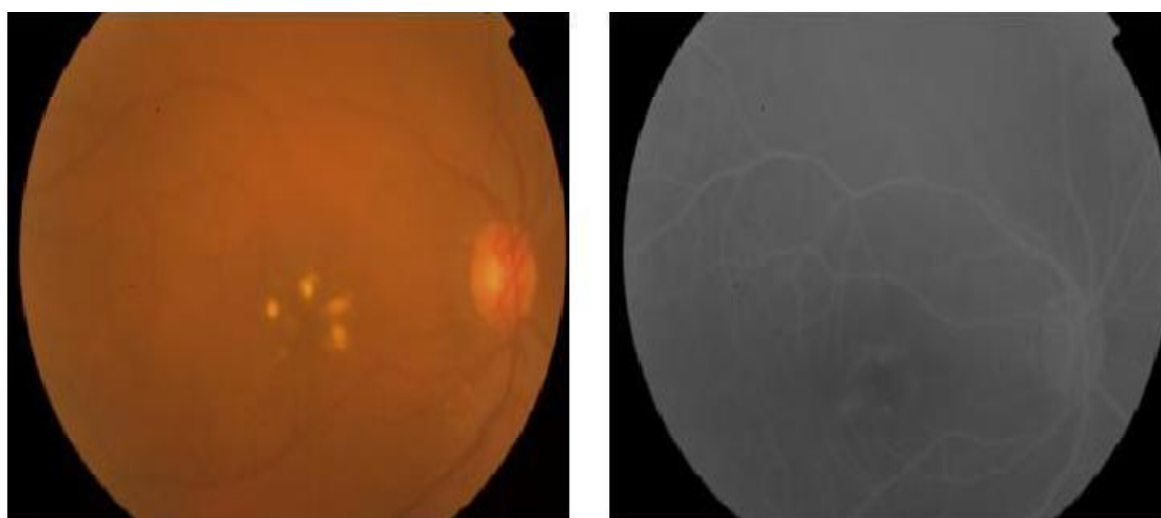


Figure 13: Œdème maculaire focal. Les microanévrismes et les AMIRs responsables de l'exsudation sont bien visibles au temps artério-veineux de l'angiographie.

Les exsudats ont tendance à s'accumuler près de la fovéola. Lorsqu'ils s'accumulent dans une fovéola œdémateuse, ils peuvent réaliser un placard exsudatif fovéolaire de pronostic visuel défavorable. Une atrophie pigmentaire centrofovéolaire est l'évolution terminale.

- L'œdème maculaire diffus :

L'OM diffus se définit en biomicroscopie par un épaissement rétinien d'une surface d'au moins 2 diamètres papillaires et atteignant au moins une partie de la

zone avasculaire centrale. En angiographie à la fluorescéine, il est caractérisé par une diffusion généralisée du lit capillaire de la région maculaire [38]. Sa survenue serait due à des infiltrations à partir de l'ensemble du lit capillaire maculaire dilaté [39], avec une accumulation de liquide dans le secteur extracellulaire de la rétine, témoignant d'une altération diffuse et aiguë de la BHR interne (*Fig.14*).



Figure 14: Maculopathie diabétique diffuse.

Deux formes sont distinguées: l'œdème maculaire non cystoïde et l'œdème maculaire cystoïde (OMC). L'œdème maculaire non cystoïde : Cliniquement, il débute par une perte du reflet fovéolaire puis évolue vers un épaissement rétinien maculaire étendu. En angiographie, il existe une diffusion de fluorescéine à partir des capillaires maculaires dans le tissu rétinien. Son pronostic semble meilleur que celui de l'OMC, l'acuité visuelle est souvent peu abaissée et l'évolution est lente. L'œdème maculaire cystoïde : il se traduit par un épaissement de la rétine maculaire auquel s'ajoute un aspect de logettes intrarétiniennes bien visibles en fente lumineuse et, sur l'angiographie, une accumulation de colorant dans les logettes aux temps tardifs (*Fig.15*). L'OMC traduit la formation de microkystes dans la couche des fibres de Henlé et dans les couches nucléaires internes. Il marque un

tournant dans l'évolution de la maculopathie diabétique, il en aggrave le pronostic [40].

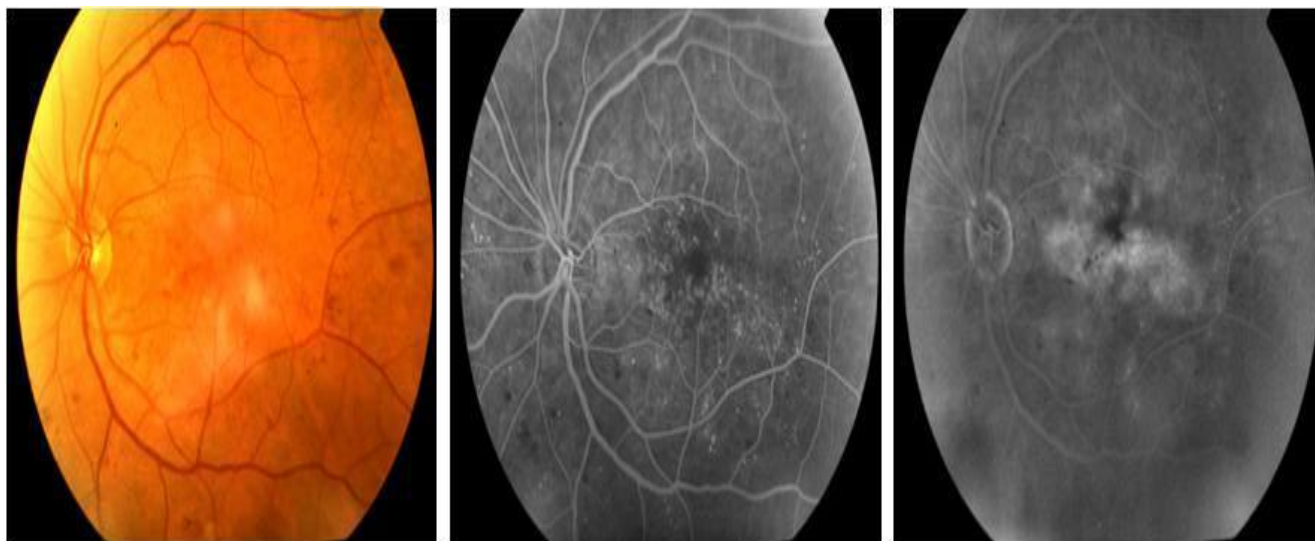


Figure 15: Maculopathie diabétique diffuse. Temps précoce de l'AF montrant les spots d'hyperfluorescence des microanévrismes. Temps tardif montrant une diffusion diffuse et l'accumulation du colorant dans des logettes cystoïdes.

En cas de logette centrale maculaire, le pronostic visuel est plus péjoratif. Elle peut entraîner des complications sévères comme des altérations de l'épithélium pigmentaire, des trous maculaires et des membranes épitréiniennes avec une chute de l'acuité visuelle. Malgré tout, l'évolution spontanée de l'OMC serait plutôt lente, avec une diminution progressive de l'acuité visuelle. L'OCT permet de montrer l'aspect focal ou diffus de l'œdème maculaire avec plus de précision que l'analyse clinique.

### 5.3 Méthodes d'évaluation de la maculopathie diabétique

La quantification de la maculopathie diabétique est essentielle pour poser les indications thérapeutiques et évaluer l'efficacité des traitements. En pratique clinique, la mesure précise de l'épaississement rétinien reste l'indice le plus performant pour évaluer l'œdème, plus que la mesure de l'acuité visuelle. Il existe différents procédés d'évaluation de la maculopathie diabétique.

- Evaluation du retentissement fonctionnel :

Les signes fonctionnels sont peu spécifiques : métamorphopsies, micropsie ou scotome central positif. La baisse d'acuité visuelle (BAV) est très variable. Elle n'est pas un indice suffisant pour quantifier le retentissement fonctionnel de la maculopathie diabétique car elle peut rester presque normale si l'œdème est focal ou même diffus. De plus, elle peut fluctuer au cours de la journée. Enfin, la diminution de l'acuité visuelle survient tardivement, elle implique la présence d'un œdème maculaire fovéolaire plus ou moins associé à une ischémie maculaire.

D'autres tests ont été étudiés pour dépister les altérations de la fonction maculaire.

- La vision des couleurs : altération précoce d'axe bleu-jaune en cas de rétinopathie diabétique, surtout en cas d'œdème maculaire.
- L'électrorétinogramme : diminution de l'amplitude des potentiels oscillatoires dont l'importance serait corrélée avec l'étendue des zones de non perfusion capillaire et de diffusion.

Toutefois, si grâce à l'ensemble de ces tests le retentissement fonctionnel de la maculopathie diabétique peut être apprécié, ils ne peuvent pas le quantifier de manière objective.

- Examen clinique au biomicroscope du fond d'œil et photographies couleurs stéréoscopiques :

Le diagnostic de l'œdème maculaire est essentiellement clinique par la mise en évidence d'un épaissement rétinien, situé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula (définition ETDRS), qui se traduit indirectement par une perte du reflet fovéolaire. Lorsque l'épaississement est modéré, on peut s'aider de verre de contact, type Verre Centralis Direct de Volk qui donne un effet stéréoscopique et permet de voir le bombement de la ligne de profil antérieure (*Fig. 16*).

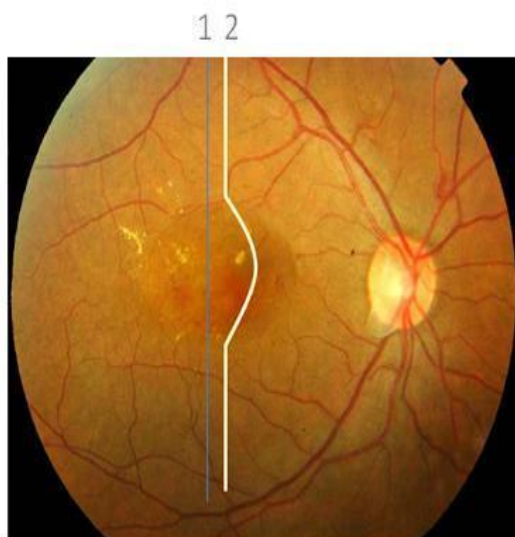


Figure 16: Image de fond d'œil montrant le bombement de la ligne de profil antérieure (1: ligne de profil postérieure; 2: ligne de profil antérieure)

Lorsqu'il est plus important, les logettes cystoïdes sont visibles en rétro-illumination. Cependant, dans 5 à 10 % des cas, le diagnostic ne peut être affirmé cliniquement du fait d'un épaissement rétinien discret. En effet, seuls les épaissements rétiniens d'au moins 1,6 fois la normale sont dépistés et la quantification reste subjective et peu sensible [41]. De plus, la biomicroscopie stéréoscopique ne reflète pas les différentes couches rétiniennes concernées par l'épaississement rétinien. On peut coupler à l'examen clinique des photographies couleur stéréoscopiques de la macula qui sont utiles pour préciser l'extension et la localisation de l'œdème par rapport à la macula, mais en pratique elles sont utiles surtout en recherche clinique.

- **Angiographie fluorescéinique :**

L'angiographie en fluorescence a l'avantage de détecter précocement les diffusions de fluorescéine à partir des capillaires maculaires secondaires à la rupture de la BHR. Elle permet de préciser le caractère focal, diffus ou mixte de l'œdème. Elle visualise aux temps précoces les dilatations capillaires et les zones d'occlusion capillaire maculaire. Elle n'est pas à elle seule suffisante pour diagnostiquer un œdème maculaire car les diffusions ne sont pas toujours associées à un épaissement rétinien. En cas d'OMC, les clichés aux temps tardifs détectent l'accumulation de colorant dans des logettes centrales. Les clichés sans préparation en lumière bleue sont alors utiles dans ce cas précis en montrant un défaut au sein du pigment xanthophylle qui est refoulé par les logettes. Cet aspect est réversible et n'a pas de valeur pronostique particulière. Une logette centrale est parfois visible. Elle est souvent la dernière à se remplir et représente plutôt un facteur pronostique péjoratif. Pour une analyse complète, la réalisation de clichés tardifs à dix minutes ou plus est donc très importante afin de visualiser ces logettes.

Certains ont proposé de quantifier les diffusions par imagerie digitalisée du fond d'œil [42], mais l'importance des diffusions n'est pas toujours corrélée à l'épaississement maculaire ou à la baisse d'acuité visuelle. Dans le même ordre d'idée, il est possible d'évaluer les diffusions de fluorescéine dans le vitré par fluorométrie, mais les résultats sont équivalents à ceux de l'angiographie fluorescéinique : la présence de fluorescéine dans le vitré témoigne d'une rupture de la BHR sans corrélation avec BAV.

D'autres méthodes d'évaluation plus objectives sont donc apparues telles que la tomographie en cohérence optique (OCT), l'analyseur d'épaisseur rétinienne (RTA) ou l'ophtalmoscope à balayage laser (HRT). Il faut noter enfin que l'angiographie à la fluorescéine présente ses propres risques, en particulier le risque allergique sévère.



- Tomographie en cohérence optique (OCT) :

L'OCT est une technique récente d'imagerie du fond d'œil, non invasive, de haute résolution, qui permet d'obtenir *in vivo* des images en coupe de la rétine, et d'obtenir des mesures de l'épaisseur rétinienne, en particulier au niveau de la macula. Le principe technique de l'OCT s'apparente à une échographie réalisée non pas avec des ultrasons mais avec un faisceau laser de basse cohérence, permettant d'augmenter sa résolution. Cet examen permet une analyse à la fois quantitative et qualitative de l'œdème maculaire en étudiant les modifications structurales intrarétiniennes et l'interface vitréomaculaire grâce à une image bidimensionnelle. Le principe de fonctionnement de l'OCT, l'analyse de ses résultats et son apport dans la maculopathie diabétique seront détaillés dans les chapitres qui suivent.

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

Le principe de fonctionnement du RTA repose sur la projection sur la rétine d'une série de 9 fentes lumineuses très étroites, parallèles entre elles générées par un laser hélium néon et sur l'étude de l'angle de réflexion des faisceaux. Les images réfléchies des intersections entre le faisceau laser et la rétine, correspondant à des sections optiques de la rétine, sont enregistrées par une caméra vidéo et digitalisées.

Les espaces existants entre les réflexions de l'interface vitréorétinienne et chorio-rétinienne permettent une mesure de l'épaisseur rétinienne. Cette mesure s'effectue de manière automatisée, la distance entre les deux interfaces peut-être représentée sous la forme d'une carte d'épaisseur rétinienne. La résolution de cet examen est évaluée à 50  $\mu\text{m}$  et sa reproductibilité pour un même sujet sain est de  $\pm 13 \mu\text{m}$ . Il permet la détection d'un changement d'épaisseur de 23  $\mu\text{m}$  avec un intervalle de confiance de 95 %. Cependant, cet examen ne permet pas de visualiser les structures intrarétiniennes.

- Ophtalmoscopie confocale à balayage laser (HRT):

Le HRT (Heidelberg Retinal Tomograph) est un ophtalmoscope à balayage laser qui autorise par le principe de la confocalité la reconstitution d'images sur des plans différents [43]. Le principe de fonctionnement repose sur le recueil du flux réfléchi par une multitude de surfaces réduites de rétine. Le flux lumineux, réfléchi, est transformé en électricité par un capteur électronique et mémorisé dans une matrice allant de 256 x 256 points, jusqu'à 1024 x 1024 points. Un diaphragme est interposé dans le plan conjugué du fond d'œil et de la source d'illumination. Ce dispositif confocal de filtration spatiale autorise l'observation de coupes de la rétine dont l'épaisseur dépend du diamètre du diaphragme de filtration confocal (plus celui-ci est petit plus la coupe est fine). Sa résolution optique est évaluée à 20 µm pour un champ de 50°, elle est cependant limitée par le nombre de points électroniques mémorisés par l'ordinateur. Un logiciel informatique permet des reconstructions en 3 dimensions et l'estimation d'un volume maculaire.

## 6. Prise en charge de la maculopathie diabétique

### 6.1 L'équilibration des facteurs systémiques

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

l'œdème maculaire est envisagé d'emblée, celui-ci est toujours associé à un contrôle de ces facteurs de risque.

Les facteurs de risques systémiques modifiables impliqués dans l'apparition et la progression de l'OMD sont :

- L'équilibre glycémique et l'hypertension artérielle principalement
- Le déséquilibre lipidique, la néphropathie, l'anémie, l'apnée du sommeil, les glitazones et la grossesse, qui jouent un rôle plus modeste

Les facteurs de risque non modifiables sont :

- la durée d'évolution du diabète.
- la résistance à l'insuline.
- la prédisposition génétique.

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

#### 6.1.1. Le déséquilibre glycémique

Deux études majeures ont montré que le contrôle de la glycémie permet de réduire l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique ; l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) dans le diabète de type 1 [44], et l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) dans le diabète de type 2 [45] .

Plus tard, Chew et coll ont mené une étude dans un sous-groupe de patients atteints de diabète de type 2 inclus dans l'étude ACCORD (Action to control cardiovascular risk in diabètes), l'étude ACCORD-Eye, et ont confirmé le rôle bénéfique d'une équilibration glycémique stricte dans la survenue des complications microvasculaires oculaires, et notamment la progression de la rétinopathie diabétique [46].

Il est intéressant de noter que l'étude ACCORD a été arrêtée en raison de l'augmentation de la mortalité chez les patients qui ont une glycémie strictement contrôlée par insuline et antidiabétiques oraux (ADO). Un effet du contrôle glycémique n'a pas pu être écarté pour expliquer cette mortalité élevée [47].

Les recommandations actuelles depuis 2009 pour le diabète de type 2 est une HbA1c < 7% sauf si cet équilibre nécessite l'adjonction de plusieurs thérapeutiques hypoglycémiantes par insuline et ADO [48].

Dans le cas de la rétinopathie diabétique et de l'OMD, cette valeur de l'HbA1c est à nuancer et devrait être personnalisée selon les cas et l'âge des patients. D'autres paramètres sont également à prendre en compte, notamment la cinétique du retour à l'équilibre des patients avec un déséquilibre glycémique chronique. Le risque d'œdème maculaire est plus important lors de retour rapide et brutal à la normoglycémie. Et les alternances hyper/hypoglycémies qui peuvent aggraver une rétinopathie préexistante [49].

### 6.1.2. L'hypertension artérielle

L'étude WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy) a montré que la progression de la rétinopathie était associée à une pression artérielle diastolique élevée initiale et à l'élévation de cette pression pendant le suivi qui était de 4 ans [50].

Le rôle de l'hypertension artérielle dans l'incidence de l'OMD a été décrit dans l'UKPDS, une équilibration tensionnelle stricte réduisant la survenue de la baisse visuelle de plus de 3 lignes dans 47 % des cas, par réduction de l'incidence de l'œdème maculaire [51].

Dans une autre étude Klein et coll. ont trouvé que la pression artérielle systolique est associée à l'incidence de l'OMD [52].

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

Le rôle du blocage du système rénine-angiotensine dans le contrôle de la progression de la rétinopathie diabétique est encore controversé. Le groupe d'étude EUCLID qu'un traitement par lisinopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) permettait de réduire la progression de la rétinopathie diabétique chez des patients diabétiques de type 1, normotensifs sans ou avec une néphropathie minime. L'effet d'un abaissement de la TA normal n'était pas exclu dans cette étude [53].

D'autres études n'ont pas montré l'efficacité des inhibiteurs de l'EC dans le contrôle de la progression de la RD [54].

Une large étude (RASS) multicentrique a montré que la rétinopathie diabétique chez les patients normotensifs traité par enalapril et losartan progressait plus lentement que chez les patients traités par placebo indépendamment des variations de la PA, renforçant l'hypothèse d'un effet favorable du blocage du système rénine-angiotensine dans le contrôle de la progression de la rétinopathie diabétique [55].

### 6.1. 3. Les dyslipidémies

Une étude ETDRS a montré que des taux élevés de lipides sériques (triglycérides, LDL, HDL) étaient associés à un risque plus élevé de développer des exsudats maculaires. L'utilisation de traitement hypolipémiant permettait de diminuer le risque de perte de l'AV secondaire à la rétinopathie diabétique [56]. Gupta et coll. ont montré que l'utilisation de statines chez des patients diabétiques avec hypercholestérolémie et OMD réduisait le nombre d'exsudats maculaires [57].

Dans l'étude FIELD les patients traités par fenofibrate (200 mg/j) ont présenté moins d'OMD et le recours au laser était moins fréquents dans le groupe traité comparé au groupe contrôle (3.4% vs 4.9%;  $p = 0.0002$ ) [58].

L'étude ACCORD-Eye a montré qu'un traitement hypolipémiant intensifié, associant une statine (simvastatine, dose moyenne 22,3 mg/j) et le fénofibrate (160 mg/j), permettait de diminuer significativement, de 40 % ( $p = 0,006$ ), la progression de la rétinopathie diabétique par comparaison au groupe ne recevant que la statine [59].

Les valeurs cibles recommandées sont un LDL-c  $< 1\text{g/l}$  et proche de 0.7 g/L en prévention secondaire des complications cardio-vasculaires du diabète

#### 6.1. 4. Syndrome d'apnée du sommeil

L'association entre syndrome d'apnée du sommeil (SAS) et œdème maculaire diabétique a été décrite par certains auteurs chez des patients diabétiques de type 2, présentant une prévalence plus élevée de SAS comparé à la population générale [60].

La physiopathologie et les mécanismes impliquant le SAS dans la survenue et/ou l'aggravation de l'OMD sont mal connus. Contrairement aux autres facteurs de risque, le diagnostic et la prise en charge du SAS nécessitent des plateformes et des appareillages lourds. D'autres études interventionnelles seraient nécessaires pour évaluer le bénéfice de la prise en charge du SAS dans la réduction de la baisse de l'acuité visuelle secondaire à l'œdème maculaire diabétique.

#### 6.2 Photocoagulation au laser

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

The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) a montré que la perte d'acuité visuelle des patients traités par laser maculaire pour un œdème maculaire diabétique significatif était réduite de 50% par rapport aux patients non traités par laser. Dans cette étude, seuls 3% des yeux ont montré une amélioration de la vision  $\geq 3$  lignes et environ 15% des yeux continuaient à perdre de l'AV à 3 ans [61].

Les nouveaux traitements ont ensuite été comparés au laser pour évaluer leur efficacité. Dans l'étude DRCR.net de 2008, les auteurs ont montré que la photocoagulation laser était plus efficace et présentait moins d'effets secondaires que le traitement par injections intravitréennes de triamcinolone dans l'œdème maculaire diabétique [62].

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

Avec l'avènement des anti-VEGF (Ranibizumab, Bevacizumab, aflibercept) la place du laser dans le traitement de l'OMD a évolué ces dernières années. L'association de la photocoagulation au laser au traitement par anti-VEGF n'a pas démontré d'effet supérieur par rapport au traitement par anti-VEGF seul. Dans l'étude RESTORE, le traitement par Ranibizumab en monothérapie ou associé au laser a été comparé au laser en monothérapie avec un suivi de 12 mois. Le gain visuel moyen était respectivement de +6.8, +6.4, et +0.9 lettres ETDRS dans les groupes ranibizumab, ranibizumab+laser et laser seul.

A un an, 37% des yeux de patients traités par ranibizumab seul, 43% des yeux de patients traités par ranibizumab+laser et 16% des yeux de patients traités par laser seul ont gagné plus de 10 lettres. Les auteurs ont conclu à la supériorité du

ranibizumab sur le laser en termes d'acuité visuelle et à l'absence de supériorité de l'association ranibizumab+laser par rapport au ranibizumab seul [63].

Récemment, une étude DRCR.net a rapporté les résultats sur cinq ans d'un traitement de l'OMD par injection intravitréenne de 0,5mg de ranibizumab associé à un laser concomitant comparé à un traitement laser différé. Le gain visuel et le nombre d'injections nécessaires a été comparable dans les deux groupes montrant qu'un laser concomitant n'était pas supérieur pour améliorer l'acuité visuelle comparé à un laser différé. Le seul bénéfice retrouvé dans cette étude à l'adjonction d'un traitement par laser immédiat est la diminution du nombre d'IVT avec une différence du nombre médian d'IVT de 4 IVT en moins en faveur du traitement avec laser immédiat, à 5 ans [64].

La photocoagulation laser présente quelques effets secondaires dont le mécanisme est mal connu. En effet, le spot laser qui vise détruire l'épithélium pigmentaire maculaire localement pourrait induire l'apoptose des cellules rétiniennes autour, et affecter l'acuité visuelle [65]. Schatz et coll ont rapporté un élargissement de la cicatrice de laser atteignant la fovéa dans 11 yeux des 203 patients ayant été traité par grid laser pour leur OMD [66]. Un autre effet secondaire lié au laser serait l'apparition d'une néovascularisation choroïdienne qui se développe aux dépens de la cicatrice en cas d'atteinte de la membrane de bruch [65].

A ces effets secondaires se rajoutent d'autres effets moins sévères mais qui peuvent gêner la qualité visuelle des patients, notamment une photophobie et l'apparition de scotomes dans le champ visuel.

Récemment, les lasers micropulsés sont apparus. Ces lasers, à la différence des lasers conventionnels, émettent un faisceau laser en continu (le plus souvent



laser diode infra-rouge (810 nm) et délivrent des durées de pulse courtes (de l'ordre de la milliseconde ou de la microseconde) regroupées dans une enveloppe de tir. Plusieurs études, dont une méta-analyse réalisée sur 4 études, ont suggéré que ce type de laser était aussi efficace que le laser conventionnel avec un meilleur profil de tolérance locale [67].

### 6.3. Les injections intra-vitréennes

#### 6.3.1. Corticostéroïdes

Trois types de corticostéroïdes sont utilisés dans le traitement de l'OMD par injection intravitréenne, l'acétonide de triamcinolone, la dexaméthasone et l'acétonide de fluocinolone. Seuls l'implant de dexaméthasone (Ozurdex) et l'acétonide de fluocinolone (Iluvien) ont l'AMM pour le traitement de l'OMD en France.

Ces molécules sont des agonistes sélectifs des récepteurs glucocorticoïdes. Il existe plusieurs isoformes de ces récepteurs dans les tissus oculaires [68].

Le mécanisme d'action des corticostéroïdes passe par une action nucléaire et une action cytoplasmique ; le complexe stéroïde-récepteur migre jusqu'au noyau cellulaire pour agir sur les gènes impliqués dans les cascades de signalisation aboutissant à la rupture de la barrière hématorétinienne [69].

Ce complexe peut agir également sur des cibles cytoplasmiques pour inhiber le processus pathologique impliqué dans l'OMD. Solito et coll. ont montré qu'il active la libération de l'annexine-1, un modulateur du trafic des leucocytes [70].

Dans l'œdème maculaire diabétique, les corticostéroïdes stabilisent la vascularisation rétinienne et ont un rôle anti-angiogénique en inhibant l'expression du VEGF et diminuant la formation de nouveaux vaisseaux rétiniens [69].

Tamura et Coll ont montré que le traitement intravitréen par corticostéroïde diminue l'expression du VEGF et ICAM-1[71], et inhibe l'activation de la protéine proinflammatoire NFκB [72].

Les corticostéroïdes permettent de rétablir l'intégrité de la BHR en maintenant les jonctions serrées des cellules endothéliales, et en protégeant les cellules de l'épithélium pigmentaire des effets du stress oxydatif, et contrôlent le mouvement des fluides à travers les canaux ioniques des cellules de Müller [73,74,75]

#### Ø L'acétonide de triamcinolone

Historiquement, l'acétonide de triamcinolone (Kénacort retard) était le premier corticostéroïde utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Une étude de phase II/III incluant 84 yeux de 52 patients, a comparé un groupe de patients traités par IVT de 4 mg de triamcinolone 6 semaines avant traitement par laser vs un traitement laser seul. Le nombre de patients ayant gagné  $\geq 10$  lettres était supérieur dans le premier groupe à 2 ans (36% vs 17% p=0.0047). La réduction de l'EMC n'était pas significativement différente dans les deux groupes [76].

Gillies et coll. ont mené une autre étude sur deux années pour comparer l'efficacité des IVT de triamcinolone au laser dans le traitement des OMD réfractaires dans un groupe traité par triamcinolone (4 mg) et un groupe placebo. L'étude a été étendue 5 ans, avec la possibilité de traiter par triamcinolone les patients du deuxième groupe à partir de la deuxième année. Les résultats après deux ans de suivi ont montré que l'amélioration de l'AV était supérieure avec le traitement par triamcinolone. Cette amélioration était maintenue chez 42% des patients après 5 ans de suivi. Il est intéressant de noter que le traitement initial par corticoïdes n'a pas permis de réduire le risque de récurrence de l'OMD comparé au groupe non traité initialement[77].

Des études DRCR.net ont été menées sur des cohortes plus larges de patients. En 2008, une étude incluant 840 yeux de 693 patients a montré que le traitement par laser était supérieur au traitement par triamcinolone (1 mg et 4 mg) à 2 ans. La moyenne de différence de gain visuel dans le groupe traité par laser vs les groupes traités par triamcinolone à 1 mg et 4 mg était de 3.5 ( $p=0.02$ ) et 4.6 ( $P=0.002$ ) [62].

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

L'analyse du sous-groupe de patients pseudophaques a montré un gain moyen d'AV supérieur dans le groupe des patients pseudophaques traités par triamcinolone ( $+8 \pm 9$  lettres) comparé au laser seul avec respectivement ( $+4 \pm 14$  lettres). Cette amélioration était comparable à celle des deux groupes traités par ranibizumab [78].

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés des IVT de triamcinolone sont le développement ou la progression d'une cataracte et une élévation de la pression intra-oculaire (PIO) [62,76,79].

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

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

#### Ø L'implant de dexaméthasone (Ozurdex®)

La dexaméthasone a une action glucocorticoïde 5 fois plus importante que la triamcinolone. Les études de phase II et III ont montré l'efficacité de l'implant de

dexaméthasone (0.7 mg ou 0.35 mg) dans l'amélioration de l'AV et la réduction de l'EMC dans l'OMD.

Haller et coll. ont montré dans leur étude de phase II que la proportion de patients ayant gagné  $\geq 10$  et 15 lettres 2, 3 et 6 mois, est supérieur avec le traitement par dexaméthasone à la dose de 0.7 mg que 0.35 mg. Cette différence entre les deux groupes traités n'était pas statistiquement significative. L'amélioration de l'AV et la réduction de l'EMC était significative en faveur des patients traités par dexaméthasone comparés au groupe non traité [80].

L'implant de dexaméthasone (0.7 mg) a confirmé, dans l'étude Champlain, son efficacité dans l'amélioration anatomique et fonctionnelle de l'AV et l'OMD, dans les yeux vitrectomisés[81]. Et cela, malgré la clairance plus élevée de l'implant en l'absence de vitré [82].

Le traitement par dexaméthasone (0.7 mg) associé au laser a été comparé au traitement par laser seul dans l'étude PLACID. A 9 mois, la proportion de patients ayant gagné  $\geq 10$  était de 31.7% dans le groupe traité par dexaméthasone associé au laser et 17.3% dans le groupe traité par laser seul ( $p=0.007$ ). Cette différence n'a pas été maintenue à 12 mois (27.8% vs 23.6%). De même, l'amélioration anatomique était significativement supérieur dans le groupe traité par dexaméthasone combiné au laser comparé au laser seul ( $p\leq 0.013$ ) à 9 mois mais pas à 12 mois et la diffusion maculaire était réduite dans le groupe traité par dexaméthasone à 12 mois ( $p<0.05$ ) [83].

L'étude MEAD, comprenant deux essais randomisés multicentriques de phase III, a comparé l'efficacité d'un implant de dexaméthasone à 2 doses (0.7 mg ou 0.3 mg) à un placebo dans le traitement de l'OMD, avec un suivi de 3 ans. La proportion de patients ayant gagné  $\geq 15$  lettres était significativement supérieur dans les deux groupes traités par implant de dexaméthasone (22.2% et 18.4% pour les doses 0,7 et

0,3 mg respectivement) comparé au groupe traité par placebo (12%) ( $p \leq 0.018$ ). La réduction de l'EMC était aussi plus importante dans les groupes traités [84.85].

Concernant la tolérance de la dexaméthasone, Boyer et coll. ont montré que 29.7% des patients traités par dexaméthasone ont présenté une élévation significative de la PIO ( $\geq 25$  mmHg) comparé à 4.3% des patients non traités. Cette élévation est souvent transitoire et régresse sous traitement médicamenteux. Dans leur cohorte, seulement 1% des patients ont nécessité un geste chirurgical pour laser pour contrôler la PIO. Un pic transitoire de la PIO est atteint 6 semaines après injection. Par ailleurs, 66.0% des patients phaqes ont développé une cataracte secondaire au traitement par dexaméthasone comparé à 20.4% dans le groupe non traité. L'incidence de la cataracte était plus importante à partir de la deuxième année.

Dans l'étude MEAD, une augmentation de la PIO de plus de 10 mmHg a été observée dans 27,7% et 24,8% des yeux traités par implant de dexaméthasone 0,7 mg et 0,3 mg respectivement, et un patient dans chaque groupe ayant reçu de la dexaméthasone a nécessité une chirurgie filtrante pour le glaucome. Le taux de cataracte a été de 67,9% et de 64,1% pour les yeux traités par implant de dexaméthasone 0,7 mg et 0,3 mg respectivement.

Parmi les traitements corticostéroïdes, les IVT d'implant de dexaméthasone peuvent également engendrer d'autres effets secondaires transitoires, à savoir une hémorragie conjonctivale, des douleurs oculaires, des hémorragies intravitréennes. Les endophtalmies, les décollements de rétine et les déchirures rétiniennes ont été décrites chez moins de 2% de patients dans cette cohorte, tandis qu'une fibrose maculaire et une sécheresse oculaire sont survenues chez respectivement 8.3% et 5.8% [84] .

Suite à l'étude MEAD, l'Ozurdex®, implant biodégradable contenant 700 µg de

Dexaméthasone, à libération progressive, a obtenu une AMM pour le traitement de l'OMD en 2015. Il est indiqué chez les patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas, chez les pseudophaques, et chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde. Sa durée d'action est de l'ordre de 4,6 mois.

Ø Implant d'acétonide de fluocinolone, (ILUVIEN®)

L'implant d'acétonide de fluocinolone est commercialisé sous deux formes.

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

L'implantation du Retisert® nécessite une implantation chirurgicale. L'Iluvien® (Alimera Sciences, Inc., Géorgie, États-Unis) est un implant injectable en intravitréen à libération prolongée d'acétonide de fluorocinolone à faible dose (190 ug).

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

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

Les études FAME (Fluocinolone Acetonide in Diabetic Macular Edema)[86] de phase III ont inclus 956 patients et ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'Iluvien® dans le traitement de l'OMD. Ces deux études multicentriques randomisées en double insu, ont comparé trois groupes de patients traités (pour un OMD réfractaire

aux anti-VEGF) par un implant délivrant 0,2 µg/jour ou 0,5 µg/jour d'acétonide de fluocinolone ou par une injection simulée. Un traitement par laser était possible à partir de la 6ème semaine. Le pourcentage de patients ayant présenté un gain visuel  $\geq 15$  lettres à 2 ans était respectivement dans le groupe traité par Iluvien® à faible dose et à forte dose 28,7 % et 28,6 % comparé à 16,2 % dans le groupe placebo ( $p = 0,002$ ). Cette amélioration a été maintenue à 36 mois. L'amélioration moyenne de l'AV à 24 mois était de + 4,4 lettres ( $p = 0,02$ ) et + 5,4 lettres ( $p = 0,016$ ) dans les deux groupes traités contre +1,7 lettres dans le groupe placebo.

Au terme de 36 mois de suivi, environ un tiers des patient ayant terminé l'étude ont présenté une amélioration de l'AV  $\geq 15$  lettres, et environ 3/4 des patients ont eu besoin d'un seul implant. Une sous-analyse a montré un bénéfice visuel plus important chez les patients rapportant une durée d'OMD supérieure à 3 ans. Les patients traités par placebo ont eu plus de traitement par laser que les patients recevant de l'acétonide de fluocinolone.

Les effets secondaires semblaient être moins importants avec la dose la plus faible d'acétonide de fluocinolone. La cataracte était opérée dans 80% des cas dans ce groupe vs 87.2% dans le groupe traité par forte dose et 27.3% dans le groupe traité par placebo (pourcentage des patients opérés parmi les patients phaqes à l'inclusion).

Une PIO  $\geq 30$  mmHg était observée dans 37.7% des yeux traités par faible dose, 45.5% en cas de forte dose et 11.9% chez les patients contrôle. Une chirurgie filtrante était nécessaire dans 4.8% et 8.1% des cas et un traitement laser pour contrôler l'hypertonie dans 1.3% et 2.5% des cas dans les groupes 0,2 µg/jour et 0,5 µg/jour d'acétonide de fluocinolone respectivement [86,87].

Une autre étude de phase II/III incluant 196 yeux, n'a pas montré de bénéfice d'un traitement par acétonide de fluocinolone à 0.59 mg comparé au traitement

standard (par laser ou l'observation). Le pourcentage des patients ayant gagné  $\geq 15$  lettres à 3ans était comparable dans les deux groupes (31.1% dans le groupe ayant reçu l'implant et 20.0% dans le groupe ayant eu un traitement standard). Les effets secondaires étaient plus fréquents dans le groupe traité par acétonide de fluocinolone, une PIO  $\geq 30$  mmHg était observée chez 61.4% des patients de ce groupe vs 5.8% dans le groupe sans implant et 33.8% ont nécessité une chirurgie du glaucome. 91% des patients traités par Illuvien® ont été opérés de cataracte au cours des 4 années de suivi vs 20% des yeux non traités par acétonide de fluocinolone [88].

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

### 6.3.2. Les anti-VEGF

Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont révolutionné le traitement de l'OMD associé à une baisse d'acuité visuelle. En 1994, Aiello et Coll. ont montré que les taux du VEGF (vascular endothelial growth factor) sont augmentés dans la rétine et le vitré des yeux des patients présentant un œdème maculaire diabétique [89]

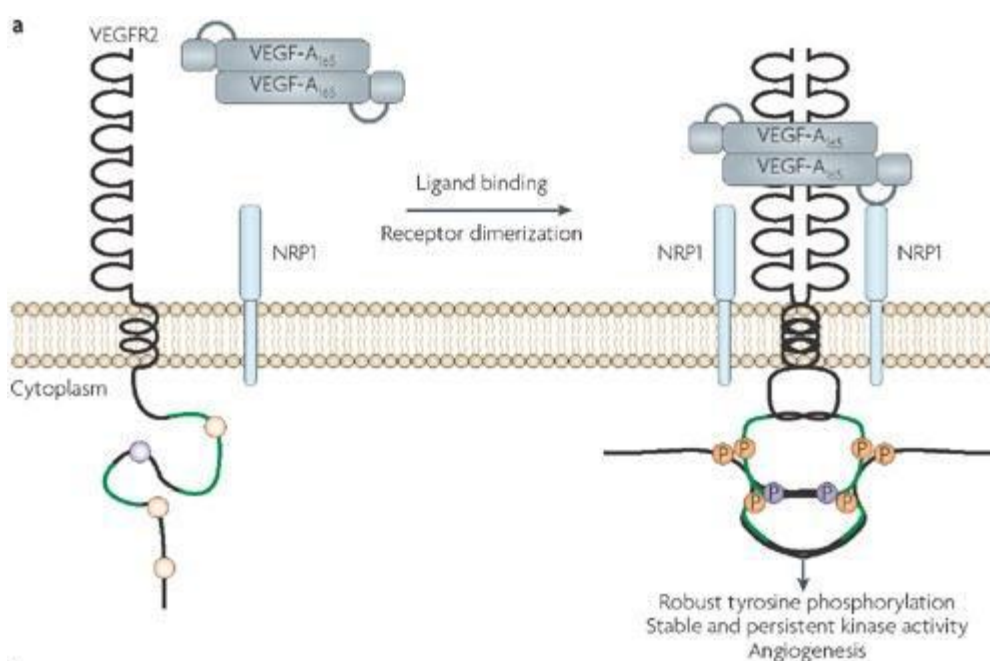
Dès lors, l'inhibition du VEGF a semblé être une alternative thérapeutique intéressante dans le traitement de l'OMD.

Le VEGF est une cytokine glycoprotéine de 45 KDa, retrouvée sous forme d'homodimère. Il est impliqué dans la vasculogénèse dans les conditions physiologiques et l'angiogénèse dans les conditions pathologiques. On le retrouve sous sept différentes isoformes : le VEGF-A (communément connu comme le VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F et le PlGF (facteur de croissance placentaire).



D'autres isoformes du VEGF-F ont été répertoriées [90]. Au moins cinq types cellulaires rétiens sont capables de sécréter le VEGF : les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine, les cellules gliales de Müller, les astrocytes, l'endothélium vasculaire et les cellules ganglionnaires.

Le VEGF se lie, avec des affinités différentes, à trois types de récepteur tyrosine kinase (RTKs), le VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, et aux neuropilines. Après la liaison du VEGF sur le domaine extracellulaire, ces récepteurs s'homo ou hétérodimérisent, permettant la phosphorylation des domaines intracellulaires et l'activation des cascades de signalisation [91] (Fig.17).



VEGF-A splicing: the key to anti-angiogenic therapeutics? Steven J. Harper & David O.

Bates *Nature Review Cancer* 8, 880-887 (November 2008)

*Fig17 : interaction du VEGF-A165 avec le récepteur VEGFR2*, Le dimère VEGF-A165 se lie sur son site de liaison sur le domaine extracellulaire du VEGFR2 et induit la formation du dimère VEGFR2. Cela active le domaine kinase (lignes en vert) et la phosphorylation du résidu tyrosine 951, 1152, 1214 et 1054. NRP1 (neuropiline-1) est un corécepteur qui augmente l'affinité du site de liaison du VEGFR2 pour le ligand VEGF-A165.

Dans le diabète plusieurs conditions pathologiques comme l'ischémie, le stress oxydatif et la suractivation de la protéine kinase C, dérèglent l'expression du VEGF, et induisent une surexpression de ce facteur. Dans ces conditions pathologiques, le VEGF augmente la perméabilité endothéliale, lève l'inhibition des protéines proapoptotiques, et active divers médiateurs de l'inflammation [90].

L'œdème maculaire est la conséquence de la rupture des barrières hématorétiniennes interne et externe. Plusieurs mécanismes favorisent cette rupture.

Le VEGF est apparu à travers plusieurs études comme un élément clé impliqué dans des voies de signalisation qui aboutissent à la perturbation des barrières hématorétiniennes.

De façon générale, dans la rétinopathie diabétique (RD), le VEGF surexprimé est responsable de l'activation de l'angiogenèse, augmente la perméabilité endothéliale, diminue l'inhibition des protéines apoptotiques et perturbe l'homéostasie vasculaire [90]. Ces altérations se traduisent par la formation de microanévrismes (premier signe décelable cliniquement dans la RD) et l'apparition d'une néovascularisation aberrante prérétinienne dans les stades avancés de la RD, et l'accumulation de liquide et de protéines dans l'espace intercellulaire aboutissant à un œdème rétinien.

Plusieurs études ont rapporté des taux plus élevés de VEGF retrouvé dans le vitré de patients présentant un OMD par rapport à des populations contrôle [89,92] de façon intéressante, Funatsu et Coll. ont montré que ces taux mesurés dans l'humeur aqueuse prélevée pendant une chirurgie de la cataracte de 52 yeux de patients avec un OMD sont corrélés à la sévérité de l'OMD [93].

Le VEGF ainsi surexprimé ne régule plus la densité et l'épaisseur des couches de cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, augmente la perméabilité des

vaisseaux et favorise l'exsudation de protéines et de lipides dans l'espace intercellulaire dont l'effet oncotique constitue un appel de liquide qui s'accumule et crée ainsi un œdème intrarétinien [90,94].

Sur le plan moléculaire, plusieurs auteurs ont montré que le VEGF est un médiateur central qui active d'autres médiateurs de l'inflammation au cours de la rétinopathie diabétique, comme les facteurs d'adhésion cellulaire ; ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1, et le MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) et COX-2 (cyclooxygenase-2) [95,96].

Les facteurs ICAM-1 et VCAM-1 sont des médiateurs chémotiques qui recrutent des leucocytes et facilitent leur adhésion à l'endothélium des vaisseaux rétiniens, déclenchant une cascade de dysfonctionnement de l'endothélium dont l'exsudation de sérum et de protéines dans le milieu extracellulaire et les hémorragies dans le vitré sont les complications majeures [97].

Le MCP-1 est spécifique pour le recrutement des monocytes et aurait un rôle dans l'induction de la néovascularisation dans les conditions d'hypoxie-ischémie [98]. Le VEGF active également COX-1 et COX-2 qui induisent des réactions inflammatoires intenses et détruisent les cellules endothéliales [99].

Antonetti et Coll ont montré que le VEGF-A165 était particulièrement impliqué dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire en perturbant les jonctions adhérentes des cellules endothéliales [100].

Plusieurs molécules anti-inflammatoires sont utilisées actuellement dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Ces traitements ont leurs propres limites mais ont montré leur efficacité dans plusieurs études cliniques et sont largement utilisés en pratique clinique. Il existe trois mécanismes majeurs pour inhiber l'action du VEGF :

- i) en se liant directement au VEGF ou à son récepteur

ii) en inhibant la synthèse du VEGF

iii) ou en inhibant la cascade de signalisation en aval du VEGF.

Quatre molécules développées se lient directement au VEGF pour inhiber son action:

Le Pegaptanib, le Bevacizumab, le Ranibizumab et le VEGF Trap. Les premiers anti-VEGF ont été d'abord mis sur le marché pour traiter la néo vascularisation choroïdienne dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Le pegaptanib (28 nucléotides, 50 KDa) est un acide ribonucléotide aptamer couplé à 2 chaînes de polyéthylène glycol pour augmenter sa demi-vie [101], qui lie spécifiquement le VEGF-A 165 humain avec une forte affinité et se fixe sur le domaine de liaison du VEGF à l'héparine et l'empêche de se fixer sur ses récepteurs. Il agit comme un anticorps non immunogène. Ishida et coll. ont montré que le pegaptanib n'avait pas d'effet sur la vascularisation physiologique [102] contrairement à une inhibition non sélective du VEGF[103] Le bevacizumab est une forme humanisée de l'anticorps anti-VEGF-A murin qui peut se lier à toutes les isoformes du VEGF-A [104] Le ranibizumab est un fragment Fac de l'anticorps anti-VEGF-A, et il peut, comme le bevacizumab, se lier à toutes les isoformes du VEGF-A [105].

Le VEGF trap est une protéine de fusion qui vise à lier toutes les formes du VEGF et le PDGF avec une affinité élevée. Elle a été construite à partir des domaines du récepteur 1 et 2 du VEGF avec le fragment Fab des IgG [106].

Certaines études ont montré que le VEGFR-2 exprimé dans les cellules gliales et les cellules de Müller pourrait avoir un rôle neuroprotecteur de la fonction visuelle [107].

Ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études qui ne retrouvent pas d'effet neurotoxique sur la rétine [108].

L'action des anti-VEGF injectés en intra-vitréen étant limitée par leur biodisponibilité dans le vitré et leur clairance, d'autres approches d'inhibition du VEGF sont en cours de développement.

Une nouvelle stratégie thérapeutique utilisant des siRNA (small-interfering RNA) a été développée pour inhiber le VEGF. En effet, la séquence du siRNA injectée présente une forte homologie avec le gène du VEGF, et en venant s'hybrider au transcrit du gène du VEGF, elle empêche la synthèse et la sécrétion intracellulaire du facteur de croissance [109,110].

L'inhibition de la phosphorylation des résidus tyrosine des récepteurs du VEGF a été proposée par Aiello et coll. en 1995, en utilisant des inhibiteurs agonistes des récepteurs tyrosine kinase et du récepteur gamma activateurs des proliférateurs du peroxisome (PPAR- $\gamma$ ) [111].

#### 6.4 Traitement chirurgical

L'intérêt de la vitrectomie dans les œdèmes maculaires diabétiques est en cours d'évaluation. Plusieurs études non randomisées ont montré son intérêt dans les œdèmes maculaires diabétiques diffus tractionnels avec une hyaloïde postérieure épaissie [112,113]

La vitrectomie agirait selon différents mécanismes [114]:

- tout d'abord, par libération du cortex vitréen prémaculaire densifié, lorsqu'il n'est pas décollé. Des études en microscopie électronique et immunohistochimiques ont objectivé son infiltration par des cellules d'origine gliale et pouvant contribuer à majorer les adhérences vitréo-maculaires, suspectées de majorer ou d'entretenir l'infiltration œdémateuse.

- ensuite par « tronçonnage » d'éventuels facteurs tractionnels, antéropostérieurs et tangentiels, agissant en particulier sur les vaisseaux rétiniens,
- par modification de la compliance du tissu rétinien et aplatissement des éventuels soulèvements rétiniens avec l'aide d'adjuvants (PFCL, gaz) pouvant favoriser les mouvements et l'évacuation des fluides,
- par extraction éventuelle d'exsudats lipoprotéiques intra-rétiniens,
- enfin, par un effet osmotique de résorption œdémateuse, renforcée par le tamponnement par gaz qui déshydraterait les espaces extra cellulaires, action qui pourrait être amplifiée par l'ablation de la membrane limitante interne.

Ainsi, les œdèmes maculaires diabétiques diffus, cystoïdes ou non, nécessitent une analyse fine du vitré et de l'interface vitréomaculaire (étude biomicroscopique, angiographique mais surtout OCT), avant d'envisager un geste chirurgical éventuel. Il semblerait que l'ablation de la limitante interne, très controversée, puisse améliorer plus rapidement les résultats [114]. Certains chirurgiens, comme Gandorfer [115] ont publié des résultats de résolution œdémateuse plus rapide et plus durable lorsque cette manœuvre est réalisée. Cette ablation aurait un effet mécanique en levant des tractions tangentielles supplémentaires sur la rétine maculaire et une action cellulaire, en ôtant le support idéal de prolifération des astrocytes fibreux, limitant ainsi le risque de développement de membrane épi-rétiniennes secondaires. Ces tractions vitréomaculaires sont facilement objectivées par l'OCT : l'œdème maculaire prend un aspect de « toit de pagode » réalisé par la hyaloïde postérieure tendue tangentiellement, adhérente au sommet de l'œdème maculaire, hyperréfléctive et épaissie (*Fig.18*).

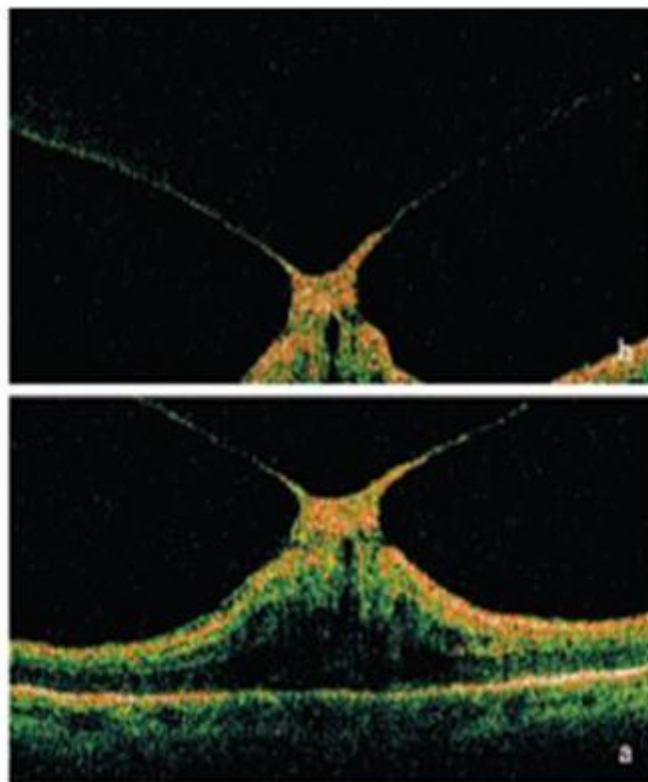


Figure 18: Image OCT montrant un syndrome de traction vitréomaculaire

A condition de réaliser la vitrectomie précocement, l'amélioration visuelle est possible dans ces cas grâce à une diminution de l'épaisseur rétinienne plutôt qu'à une disparition du décollement séreux rétinien associé. Ces cas d'œdème maculaire diffus, pour lesquels la vitrectomie est indiquée pour lever la traction vitréomaculaire, sont rares et représentent environ 1% de l'ensemble des OMD. D'autres auteurs ont décrit une amélioration visuelle après vitrectomie dans les œdèmes maculaires diffus non tractionnels ou sans épaissement de la hyaloïde postérieure [116] ainsi que dans les œdèmes maculaires en "nid d'abeille" ou encore les OM diffus avec DPV [117]. Mais la plupart de ces études étaient rétrospectives et non contrôlées, sans aucune donnée sur les facteurs systémiques susceptibles d'influencer l'évolution de l'œdème maculaire. De plus l'épaississement rétinien

était apprécié le plus souvent par l'examen clinique biomicroscopique, méthode subjective et peu précise. Enfin, Massin, dans une étude utilisant l'OCT pour évaluer l'effet de la vitrectomie sur l'œdème maculaire diffus sans traction vitréomaculaire, a rapporté des résultats décevants: diminution peu importante de l'épaisseur maculaire et aucune amélioration significative de la vision.



### III. TOMOGRAPHIE EN COHERENCE OPTIQUE :

La tomographie en cohérence optique (« optical coherence tomography » ou OCT) est une technique d'imagerie du fond d'œil, non invasive, qui permet d'obtenir in vivo et en temps réel des images en coupe optique de la rétine, avec une résolution de 5 à 10  $\mu\text{m}$  selon les appareils utilisés. Les images permettent d'analyser la jonction vitréorétinienne, les modifications de la structure du tissu rétinien et de mesurer avec précision l'épaisseur rétinienne sur tous les points de chaque coupe.

#### 1. Historique de l'OCT:[120]

Les premières images en coupe optique de la rétine in vitro ont été publiées en 1991 dans un numéro de science par Huang, Swanson et Puliavito. En 1995, le même groupe a publié les premières coupes OCT in vivo de la rétine d'yeux humains normaux et pathologiques.

Le premier appareil d'OCT a été commercialisé en fin de 1996 par Humphrey Instruments avec une résolution de près de 10 $\mu\text{m}$ . Un nouvel appareil (stratus OCT ou OCT3, Carl Zeiss Meditec), permettant une précision accrue (8 $\mu\text{m}$ ), est disponible depuis 2002.

En 2006, une nouvelle génération d'appareil utilisant une autre technique désignée par le terme de spectral domain ou Fourier domaine (la technique classique étant nommée Time Domain) est arrivée sur le marché. Cette technique permet, grâce à l'utilisation d'un spectromètre, une amélioration spectaculaire de la vitesse d'acquisition des images (25 000 à 40 000 scans par seconde).

La résolution de ces appareils s'est également améliorée passant à 5-6  $\mu\text{m}$  et la possibilité est apparue pour certaines machines de travailler en mode confocal (scanning Laser Ophthalmoscopy OCT : SLO-OCT).

## 2 Les principes de la tomographie en cohérence optique : [118,119]

Pour l'œil, il existe globalement deux modes d'opérations utilisés pour l'OCT, celui du segment antérieur et un autre mode pour le pôle postérieur. Dans ce manuscrit on ne traitera que ce dernier.

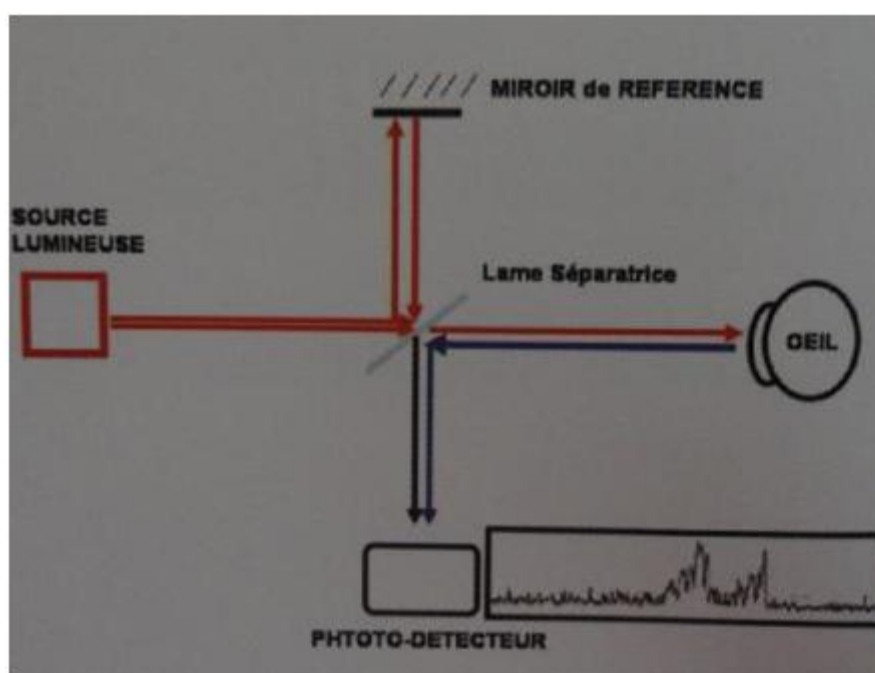
La technique de l'OCT repose sur l'interférométrie en lumière qui est bien établie et qui, en fait, a été décrite la première fois par Isaac Newton. Et durant ces dernières années, l'interférométrie par faible cohérence est considérée comme moyen d'exploration de haute résolution pour la mesure des fibres optiques et des tissus rétiniens.

Contrairement aux techniques utilisant les ultrasons, l'OCT utilise la lumière proche infrarouge (sa longueur d'onde est proche de 800 nm) non ionisante, à faible cohérence de phase, et un interféromètre à fibre optique pour réaliser des images en coupe de l'échantillon.

En ophtalmologie, la tomographie par cohérence optique (OCT) utilise la réflexion de cette lumière par les différentes structures anatomiques pour mesurer l'épaisseur rétinienne et les fibres optiques.

La Figure 19 (*Fig.19*) schématise un interféromètre optique : Un faisceau optique d'une source lumineuse émet une lumière de faible cohérence qui est dirigé sur un miroir semi- réfléchissant (diviseur de faisceau optique). Le miroir étant partiellement réfléchissant divise la lumière en deux faisceaux : un faisceau est réfléchi et l'autre est transmis. Un faisceau de lumière est dirigé sur l'œil du patient, et réfléchi par les structures intraoculaires à des distances différentes. Le faisceau

lumineux réfléchi par l'œil du patient, est constitué d'échos multiples qui donnent des informations sur l'intervalle ou la distance et l'épaisseur des différentes structures intraoculaires. Le deuxième faisceau est réfléchi par un miroir de référence à une position spatiale connue. Ce faisceau optique de référence rétro - réfléchi se déplace vers le miroir partiel (diviseur de faisceau) où il se combine avec le faisceau optique réfléchi à partir de l'œil du patient (Fig19).



**Figure 19: système d'interférométrie optique**

### 2.1. La lumière : [120]

Ce sont les propriétés ondulatoires (c'est-à-dire électromagnétiques) de la lumière qui expliquent les phénomènes d'interférence exploités dans la technique de l'OCT.

Les ondes associées aux photons peuvent entretenir entre elles des relations constantes au cours de leur propagation. Elle est dite cohérente.

Pour réaliser un appareil OCT, il est nécessaire d'utiliser des sources faiblement cohérentes, alors que dans certains lasers (ex laser femtoseconde) fournissent des rayons dont la cohérence temporelle est importante.

## 2.2. Interaction de la lumière avec le tissu rétinien :[120]

Lorsque les rayons lumineux se propagent dans un milieu inhomogène tel que la rétine, ils subissent de nombreuses réflexions sur les membranes plasmiques des cellules. La lumière se propageant dans ces conditions est dite diffusée. Une fraction de cette lumière diffusée peut atteindre le détecteur. Elle participe ainsi à la formation du signal détecté.

## 2.3. Les différentes configurations d'OCT :[121]

Il existe différentes configurations d'OCT selon la méthode d'acquisition et de traitement du signal interférométrique :

OCT conventionnel ou Time Domain OCT.

OCT fréquentiel ou Spectral Domain OCT.

OCT plein champs.

### Ø Tomographie par cohérence optique temporelle :

Dans le domaine temporel, le miroir de référence est translaté pendant l'acquisition par le détecteur, on parle alors de tomographie par cohérence optique temporelle ou TDOCT (pour Time Domain Optical Coherence Tomography).

### Ø Tomographie par cohérence optique fréquentielle : [122]

En TD-OCT, on réalise l'acquisition du signal interférométrique dans l'espace temporel par balayage du miroir de référence. Il est également possible

d'accomplir la détection sans déplacer le miroir de référence en se plaçant dans l'espace de Fourier conjugué : on parle alors de tomographie par cohérence optique fréquentielle ou spectral : FDOCT ou SDOCT.

La détection consiste à déterminer le profil en profondeur en une seule acquisition, sans translation du miroir de référence, c'est-à-dire sans balayage, ce qui permet un gain en temps d'acquisition considérable par rapport au TD-OCT.

Le profil axial n'est donc plus enregistré en fonction du temps mais en fonction de la fréquence ou de la longueur d'onde. Et il existe donc un codage en longueur d'onde de la profondeur oculaire, les courtes longueurs d'onde correspondent à la rétine interne tandis que les grandes longueurs d'onde correspondent à la rétine externe (*Fig.20*) .

#### Ø Tomographie par cohérence optique plein champs : [122]

Alors que les OCT temporelle et fréquentielle produisent des images en coupe axiale, l'OCT plein champ réalise des images en coupe transverse.

L'imagerie OCT plein champ (full-field OCT : FF-OCT) fonctionne sans balayage dans les directions x ou y. Ce type d'imagerie utilise des détecteurs bidimensionnels, offre l'avantage de s'affranchir du balayage latéral, possède une vitesse d'acquisition beaucoup plus rapide et permet une résolution transversale meilleure. Ces instruments offrent des images transversales en-face en temps réel avec la capacité de créer des images 3D.

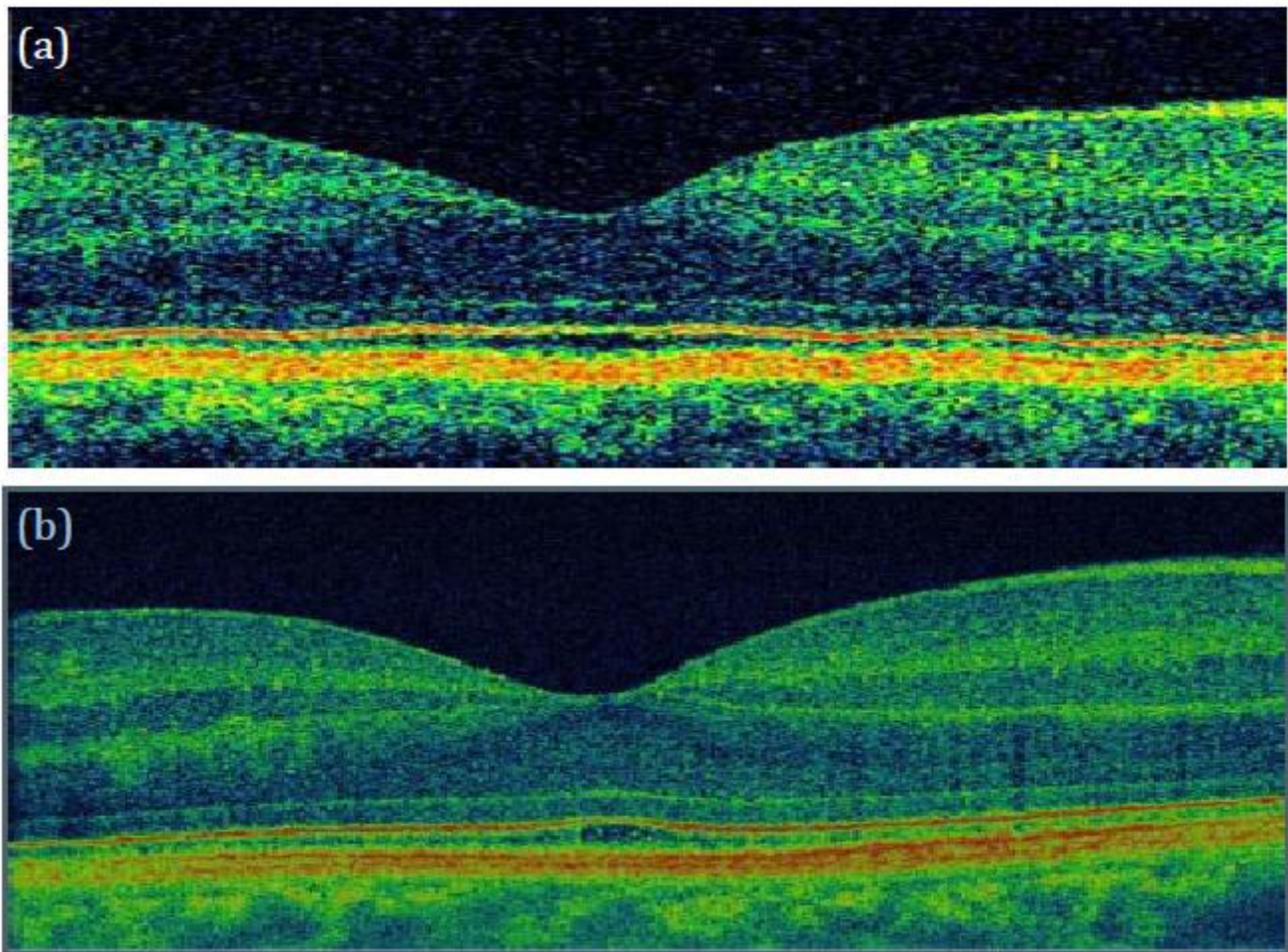


Figure 20 : Images de rétine obtenues avec un dispositif OCT temporelle (a) et un dispositif d'OCT fréquentielle (b) [123]

### 3.Réalisation de l'OCT :

#### 3.1. Installation du patient :

Le patient doit être confortablement installé. Le menton bien posé sur la mentonnière et le front appuyé en avant. Il est important de bien régler la hauteur de la table d'examen et de la chaise du patient pour éviter les mouvements de la tête (*Fig.21*).



Figure 21: installation du patient.

#### A. Appareils en Time Domain :[125]

Il est le plus souvent indispensable de procéder à une dilatation pupillaire afin de réaliser l'acquisition des images du pôle postérieur et encore plus lorsqu'il s'agit d'une image papillaire.

En effet les limites de l'examen sont représentés par :

- L'impossibilité de maintenir la position assise.
- L'âge inférieur à 3ans.
- Un tremblement incoercible de la tête.
- Un trouble important des milieux.
- Un myosis.



- Des images du pôle postérieur uniquement.

#### B. Appareils en spectral Domain [124] :

Ces appareils qui ont une acquisition plus rapide et une plus grande facilité d'acquisition, ne nécessitent plus de dilatation pupillaire préalable. Aussi bien pour les images rétinienne que pour celles de la papille.

Les limites :

- Impossibilité de maintenir la position assise.
- Enfant moins de 3ans.
- Troubles importants des milieux.

En effet, pour les gens qui ont des mouvements incoercibles de la tête, on peut réaliser des coupes sériées de la rétine ou « 5 line Raster », mais pas de « Macular Cube ».

#### 3.2. Acquisition de l'examen :

Une fois l'installation du patient réalisée et ces données nominatives enregistrés dans la base de données de l'appareil, il ne reste plus qu'à choisir le ou les protocoles d'acquisition des images.

##### a. Appareils en Time Domain :

De nombreux protocoles existent, aussi bien pour l'analyse maculaire que pour l'analyse papillaire. Il existe des protocoles d'acquisition rapide mais qui offrent alors une moins bonne définition et différentes tailles de cercles concentriques pour faire l'analyse papillaire.

##### b. Appareils en Spectral Domain :

Les protocoles disponibles : deux « Macular Cube » (512 x 128 ou 200x200), un optic disc et des « Raster lines » dont on peut modifier l'axe et la longueur.



### 3.3. Analyse des images :

Une fois que le protocole a été choisi et que l'image a été acquise, le logiciel va alors réaliser une analyse informatique de ces résultats afin de construire une image artificielle réalisée avec une fausse échelle de couleurs qui sera facile à interpréter [124] :

Les couleurs sombres, bleu et noir, indiquent des structures de basse réflectivité, alors que les couleurs vives, blanc et rouge, indiquent des structures de haute réflectivité.

Les différentes structures rétiniennes auront donc des couleurs différentes sur les images construites. L'épithélium pigmentaire et la couche des fibres nerveuses vont apparaître en blanc ou rouge car elles ont une importante réflectivité. La couche des cellules ganglionnaires, des photorécepteurs et de la choroïde vont apparaître en bleu-vert car elles sont moins réfléchives. Et enfin le vitré, très peu réfléchif sera coloré en noir.

Toujours à partir de ces mêmes données, le logiciel va établir l'épaisseur de la rétine, et même le volume, grâce à une échelle chromatique.

### 3.4. Limites de l'examen en OCT :

Les limites de l'examen sont marquées essentiellement par :

- les troubles de milieux (une hyalite, une hémorragie du vitré ou une cataracte sous capsulaire)
- les difficultés de fixation des patients (glaucome avancé ou d'une pathologie dégénérative rétinienne évoluée) Pour les patients myopes forts, lorsqu'il existe un important staphylome myopique, la ligne ne peut pas être contenue en entier dans le cadre analysé. Ces mêmes constatations sont retrouvées pour l'analyse papillaire [125].

## 4. Interprétation de l'image en OCT :

### 4.1 Macula normale

Le stratus OCT 3 (résolution de 8  $\mu\text{m}$ ) et l'OCT du domaine spectral (résolution de 6  $\mu\text{m}$ ) permettent, de façon plus ou moins aisée, de reconnaître la réflectivité des couches rétinienne (*Fig.22*).

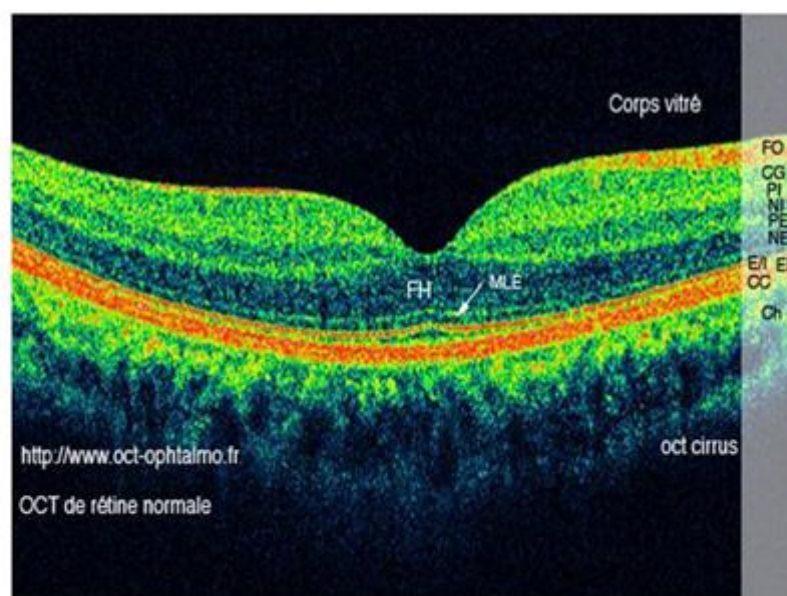


Figure22: Coupe tomographique de rétine normale donnée par le SD OCT.

(FO: fibres optiques; CG: couche des cellules ganglionnaires; PI: plexiforme interne; NI: nucléaire interne; PE: plexiforme externe; NE: nucléaire externe; MLE: membrane limitante externe; E/I: jonction segments externes/segments internes des photorécepteurs; EP: épithélium pigmentaire; CC: choriocapillaire; Ch: choroïde)

L'image normale de la rétine maculaire en OCT 3 est constituée de plusieurs couches de réflectivités différentes [126]

- Hyperréflexivité :

La couche des fibres optiques et la limitante interne représentent le premier pic de réflectivité après l'hyporéflexivité vitrénne. Du fait de la répartition

physiologique des fibres optiques, cette couche est mieux visible en nasal et devient particulièrement épaisse près de la papille.

Le complexe épithélium pigmentaire-choriocapillaire représente l'hyperréflexivité la plus externe. Cette couche est rarement vue dédoublée sous forme de deux bandes hyperréflexives (représentant probablement l'épithélium pigmentaire et la choriocapillaire) avec le Stratus OCT. Le plus souvent, ces deux couches sont difficiles à distinguer l'une de l'autre. Sur les derniers appareils à 6  $\mu\text{m}$  de résolution, la visualisation de ces deux couches est plus aisée. La jonction segments externes / segments internes des photorécepteurs est située en avant de la couche de l'épithélium pigmentaire dont elle est séparée par une couche hyporéflexive (segments externes) mieux visible au niveau de la fovéola (cela probablement du fait que les articles externes des cônes fovéaux sont particulièrement longs). L'extrémité distale du segment interne contiendrait un corps réfringent qui expliquerait l'hyperréflexivité de cette ligne qui constitue un des signaux de la présence des photorécepteurs. L'hyperréflexivité des couches plexiformes est modérée. Celles-ci sont mieux individualisées sur les OCT à 6  $\mu\text{m}$ .

- Hyporéflexivité :

Les niveaux d'hyporéflexivité sont constitués principalement par les couches nucléaires, en particulier par celle des photorécepteurs, mais aussi par leurs segments externes, internes et les fibres de Henlé. La couche des fibres de Henlé, au centre de la macula, est hyporéflexive et bien reconnaissable à sa limite antérieure convexe en avant, opposée à la concavité fovéolaire. La dépression fovéolaire aussi bien que l'hyporéflexivité des fibres de Henlé représentent des points de repères caractéristiques. En cas de perte de dépression fovéolaire, le centre de la fovéola est reconnu comme étant la coupe sur laquelle l'espace occupé par l'hyporéflexivité des fibres de Henlé est le plus épais. L'interprétation des images OCT peut se faire sur

l'échelle de gris ou en mode couleur. Si ce dernier mode est le plus utilisé en pratique courante, l'échelle de gris peut s'avérer plus performante pour distinguer des couches de réflectivité proche. C'est particulièrement utile pour bien distinguer l'hyperréflectivité de la jonction SE/SI des photorécepteurs de celle de l'épithélium pigmentaire

#### 4.2 Sémiologie et bases de l'interprétation :

Plusieurs études ont établi une bonne corrélation entre les niveaux de réflectivité intrarétinienne observés en OCT et les différentes couches de la rétine normale vues en histologie [127,128] (Fig.23).

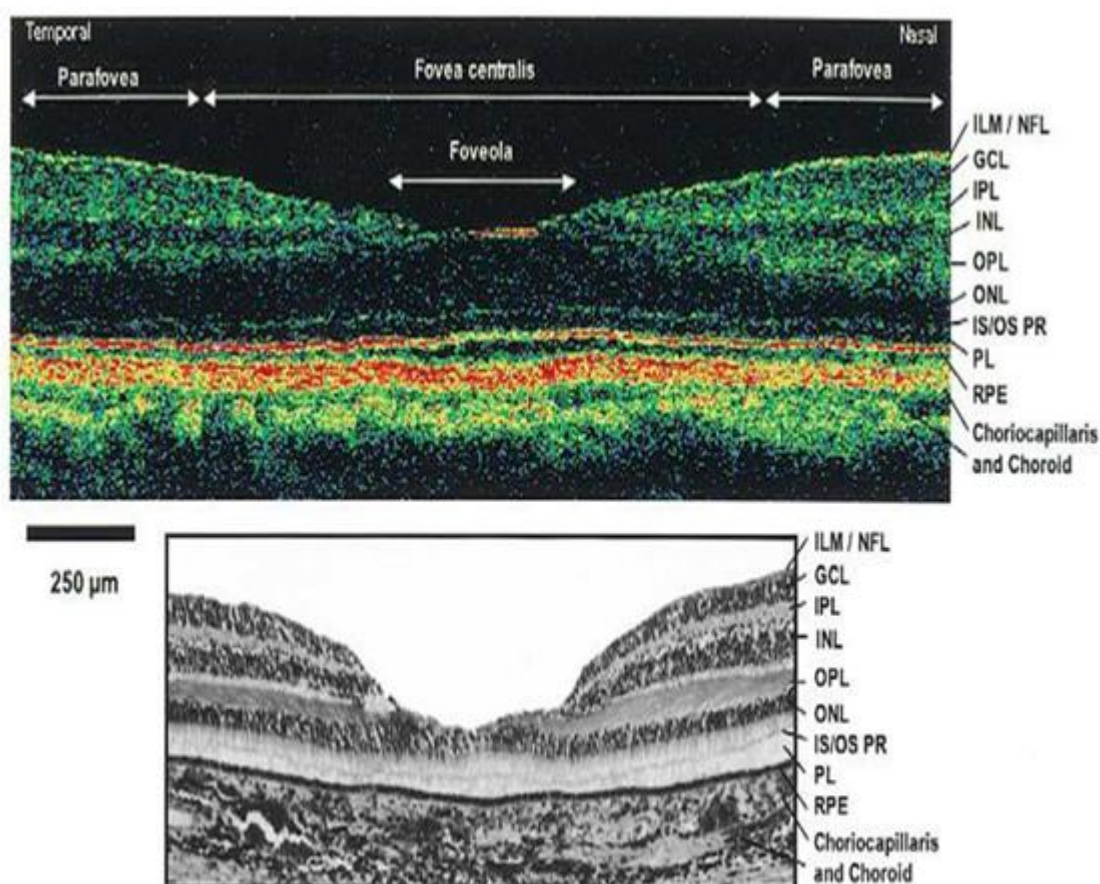


Figure23: Image de haut : OCT de haute résolution d'une macula normale.  
Image de bas : Coupe histopathologique d'une macula normale

Un des déterminants principaux de la réflectivité des tissus en OCT est l'orientation de leurs structures : les couches rétiniennes disposées horizontalement, c'est-à-dire perpendiculairement à la lumière incidente, seraient plus réfléchives alors que les éléments cellulaires disposés verticalement, comme les photorécepteurs, seraient les plus faiblement réfléchifs. Cependant, il est excessif de vouloir reconnaître avec précision toutes les couches cellulaires de la rétine, du moins dans les situations pathologiques. En effet, chaque différence dans les valeurs de réflectivité (changement de couleur ponctuelle dans la coupe optique) représente une interface due à des variations de propriétés optiques entre deux couches de la rétine qui ne correspond pas nécessairement à une différence de structure anatomique. Le signal optique généré par un tissu observé en OCT résulte en fait de trois phénomènes : la réflexion, la dispersion et l'absorption de la lumière incidente [129].

Chauhan et Marshall [130] ont démontré que l'hyper réflectivité interne de la rétine n'était pas spécifique de la couche des fibres optiques, mais pourrait refléter les modifications de l'indice de réfraction au niveau de l'interface vitréorétinienne. De même, l'hyperréflectivité au niveau des couches externes de la rétine pourrait être due au phénomène de dispersion de la lumière incidente par la mélanine de l'épithélium pigmentaire.

#### 4.3 Epaisseur maculaire normale et reproductibilité :

De nombreuses études ont été effectuées pour évaluer la reproductibilité des mesures de l'épaisseur rétinienne obtenues par le logiciel de « mapping » de l'OCT et toutes ont conclu à sa bonne reproductibilité [131, 132,133]

En effet, la reproductibilité de ces mesures d'épaisseur rétinienne s'est révélée excellente tant au niveau intra- qu'inter-observateur, à plusieurs reprises, sur un

même patient. La variabilité relative des mesures est faible et varie de 5 % chez les sujets normaux à 6 % chez les patients diabétiques ayant un œdème maculaire [126].

Selon Chan et Ducker, l'épaisseur rétinienne normale centrofovéolaire est de 182 microns +/- 23 microns et l'épaisseur maculaire dans les 1000 microns centraux est de 212 microns +/- 20 microns [1] (*tableau 1*).

Ainsi, toute épaisseur rétinienne dans une zone supérieure à l'épaisseur rétinienne normale + 2 écart-types dans la même zone peut être considérée comme anormale.

Auteur	Nb d'yeux	Type d'appareil OCT	Protocole	Épaisseur rétinienne (Mean ± SD µm)	
				Fovea (1 000 µm)	Centre
Hee (1995)	20	Prototype	Six coupes ( <i>mapping</i> )		147±17
Hee (1998)	73	Prototype	Six coupes ( <i>mapping</i> )	174 ± 18	152 ± 21
Bauman (1998)	18	Prototype	Une coupe		154 ± 13
Otani (1999)	10	OCT1	Une coupe		133 ± 9
Konno (2001)	24	OCT1	Deux coupes		155 ± 20
Massin (2002)	60	OCT1	Six coupes ( <i>mapping</i> )	170 ± 18	146 ± 20
Chan (2006)	37	OCT3	Six coupes ( <i>mapping</i> )	212 ± 20	182 ± 23

**Tableau1: épaisseur rétinienne mesurée en OCT dans différentes publications.**

Panozzo et al [134] ont fourni des mesures détaillées de l'épaisseur et du volume rétiens de sujets normaux (*tableau 2*). L'épaisseur fovéale normale trouvée est de  $150 \pm 20 \mu$ . L'épaisseur rétinienne peut être classée en normale, limite et œdème.

### ***Epaisseur rétinienne***

#### **Fovéa**

Normale	150 +/- 20 $\mu$ m
Limite	170 - 210 $\mu$ m
Oedème	>210 $\mu$ m

#### **Zone centrale (1.0 mm de diamètre)**

Normale	170 +/- 20 $\mu$ m
Limite	190 - 230 $\mu$ m
Oedème	>230 $\mu$ m

#### **Zones périfovéales et périphériques**

Normale	230 +/- 20 $\mu$ m
Limite	250 - 290 $\mu$ m
Oedème	>290 $\mu$ m

### ***Volume***

Normal	6.5 +/- 1 mm <sup>3</sup>
Limite	jusqu'à 8.0 mm <sup>3</sup>
Anormal	>8.0 mm <sup>3</sup>

Tableau 2 :Epaisseur et volume rétiens mesurés par OCT

A préciser qu'il n'y a pas de différence significative sur les mesures d'épaisseur maculaire entre l'œil droit et l'œil gauche. L'épaisseur fovéolaire ne varie pas avec l'âge, elle est significativement un peu plus faible chez la femme que chez

l'homme. Il a été montré que ni la longueur axiale, ni la dilatation pupillaire n'influaient sur la mesure de l'épaisseur maculaire.

## 5. Erreurs et artefacts dans la réalisation et l'interprétation de l'OCT :

La qualité de l'image OCT est liée à différents paramètres dont certains sont bien maîtrisés : polarisation, traitement du signal et de l'image, mise au point, etc. Cependant, des erreurs relativement fréquentes sont à l'origine d'artefacts et de fausses images pathologiques qu'il est important de reconnaître. Ces artefacts peuvent avoir une origine triple. Ils sont liés soit au patient (mouvements oculaires, troubles des milieux, mauvaise fixation), soit à l'opérateur (mauvais positionnement du scan ou du choix de protocole d'examen), soit au logiciel de l'OCT lui-même (erreurs de mesure de l'épaisseur)[135].

- Artefacts liés à un trouble des milieux :

La réalisation de l'examen par OCT nécessite que les milieux intraoculaires soient relativement clairs. Il est certes possible d'obtenir des coupes en cas de cataracte nucléaire modérée, mais l'existence d'opacités cristalliniennes ou vitréennes denses peut être une source d'artefacts (phénomène d'ombrage). Ces artefacts sont en général facilement identifiables car ils se manifestent sous forme d'une disparition ou d'une atténuation localisée de la réflectivité de toutes les couches rétinienne.

- Artefacts liés aux mouvements :

Ils sont soit liés aux mouvements des globes oculaires (nyctagmus), soit à des mouvements extra oculaires liés à des tremblements (maladie de Parkinson par exemple). Cela se traduit par des irrégularités plus ou moins amples de la réflectivité de toutes les couches rétinienne. Ces artefacts peuvent être assez facilement évités, en diminuant le temps d'acquisition des coupes (Stratus OCT). Cela est



possible en réduisant la résolution transversale de l'image, en passant du mode 512 coupes axiales au mode 256.

Sur les OCT de nouvelle génération (spectral domaine), la rapidité d'acquisition permet d'éviter ces artefacts dans le cas de coupes linéaires uniques, mais pas en cas d'utilisation du mode 3D. Dans tous les cas, il est important de bien installer le patient (menton et front appuyés) afin d'éviter ou de minimiser ces artefacts. Il faut également veiller à ne pas laisser trop longtemps le patient sans cligner, ce qui va entraîner un dessèchement de la cornée avec pour conséquences un larmoiement et des clignements pouvant rendre plus difficile la suite de l'examen.

- Artefacts liés à une mauvaise fixation :

Une mauvaise fixation ou un scotome central sont une source fréquente de fausses images. En cas de mauvaise fixation centrale, l'examineur doit rechercher le centre maculaire par des coupes étagées. Sur le Stratus OCT, cela est possible en déplaçant manuellement la ligne de coupe. Pour ce qui est des OCT spectral domain plusieurs dizaines de coupes étagées peuvent être réalisées automatiquement.

Artefacts liés à l'appareil ou au traitement de l'image :

En cas de myopie très importante, la réalisation des coupes peut être difficile du fait d'une déformation avec verticalisation de l'image OCT et parfois une baisse importante du signal. L'origine de ce phénomène est probablement liée aux limites de l'optique utilisée puisqu'un examen sous lentille cornéenne par exemple permet d'en diminuer les effets. Il peut être utile dans ces cas de diminuer la longueur des coupes (4 à 5 $\mu$ m) pour réduire ces déformations. L'alignement (Align) permet de corriger les données obtenues des effets des mouvements oculaires. Il peut donc fâcheusement « gommer » certaines irrégularités présentes bien réellement (drusen, décollements de l'épithélium pigmenté, néovaisseaux choroïdiens, etc.). Il faudrait

donc éviter de l'utiliser dans toutes les situations où on suspecte une irrégularité de l'épithélium pigmentaire [136] .

- Artefacts liés aux erreurs de mesure de l'épaisseur rétinienne :

La mesure automatique de l'épaisseur rétinienne n'est possible qu'en cas de présence d'un signal suffisant pour que les limites rétinienne (externes et internes) soient bien visibles. Cette mesure peut être artefactée par certaines structures intrarétiniennes : ainsi, les exsudats lipidiques intrarétiniens de grande taille apparaissent comme des structures hyperréfléctives, masquant la réflectivité du complexe épithélium pigmentaire-choriocapillaire sous-jacent. Il en résulte un défaut dans la ligne du profil postérieur de la rétine et la mesure de l'épaisseur rétinienne peut être alors erronée (*Fig.24*). En cas de trouble des milieux, la baisse importante du signal rend impossible l'utilisation de la mesure automatique. Le masquage parfois très important de la ligne de profil postérieure, par exemple lors de l'œdème rétinien des occlusions de la veine centrale de la rétine, est également une source d'erreurs rendant impossible la réalisation automatique des mesures. Il en va de même avec la déstructuration de la réflectivité du complexe EP-choriocapillaire en cas de néovaisseaux choroïdiens, qui rend souvent très inexacte la mesure de l'épaisseur maculaire sur le *mapping*. De plus, la fonction d'alignement utilisant le processus de corrélation peut des fois déformer la réelle morphologie de l'image obtenue, engendrant des mesures inexactes de l'épaisseur rétinienne [137].

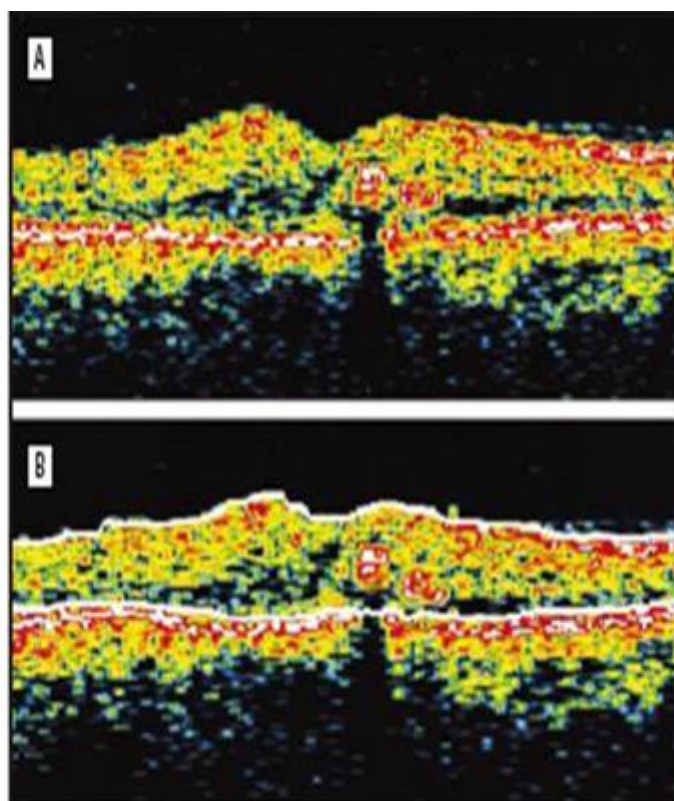


Figure 24: Coupe OCT montrant une épaisseur maculaire augmentée et un petit exsudat lipidique dû à l'OMD. A: L'exsudat intrarétinien apparaît comme une zone focale hyperréfléctive masquant la réflectivité de la choroïde et de l'épithélium pigmentaire sous-jacents. B: Dans le logiciel de l'OCT l'interpolation linéaire supprime le trou dans la bande postérieure résultant de l'effet d'ombrage dû à l'exsudat.

Dans toutes ces situations, avant la réalisation d'une cartographie maculaire, il convient d'analyser au préalable les coupes en mode *retinal thickness*, afin de s'assurer que la mesure automatique n'a pas introduit d'artefacts. En cas d'erreurs importantes, cette mesure peut être effectuée manuellement en positionnant des indexes sur les limites externes et internes de la rétine.

- Autres pièges et difficultés techniques :

Un bon examen OCT nécessite un examen préalable du fond d'oeil ou une bonne description des lésions avec, si possible, des photographies ou une angiographie rétinienne. Ces éléments vont orienter l'opérateur dans le choix des protocoles d'examen et éviter certains pièges qui ne peuvent être simplement contournés en multipliant le nombre de coupes. Devant des images douteuses, un réexamen de la lésion à la lampe à fente peut également être utile.

## 6. Spectral domain OCT :

En 2007, une nouvelle génération d'appareils utilisant une technique plus sensible et beaucoup plus rapide que l'OCT standard appelée Spectral ou Fourier Domain OCT a fait son apparition. Ces machines offrent en plus une meilleure résolution (5-7  $\mu\text{m}$ ) se rapprochant de celle des prototypes de l'ultrahaute résolution (UHR OCT) (2-3  $\mu\text{m}$ ).

Dans le domaine Fourier ou le domaine spectral, la réflectivité lumineuse des différents plans de l'épaisseur rétinienne est enregistrée directement à l'aide d'un spectromètre et d'une caméra CCD sans déplacement antéropostérieur du miroir de référence, rendant possibles la détection de plus faibles signaux et une acquisition de données plus rapide [138,139]. La vitesse d'acquisition dépend de la performance des caméras utilisées. Les caméras les plus sensibles permettent de faire plusieurs dizaines de spectres par seconde, donnant ainsi l'impression que

l'exploration est réalisée en temps réel. Actuellement, la vitesse sur les modèles commerciaux varie de 18 000 à 40 000 scans/sec (50-100 fois la vitesse de l'OCT standard) pour une résolution axiale de 6  $\mu\text{m}$ . Un très grand nombre d'analyses spectrales peut donc être réalisé et la caméra CCD peut analyser simultanément les points d'une même ligne, permettant, de balayer le champ à analyser par un déroulement de lignes plus ou moins rapprochées. La vitesse d'acquisition permet de diminuer les artefacts liés aux mouvements oculaires. Elle permet également la multiplication du nombre de coupes en 2D rendant ainsi possible des reconstructions en 3D [140].

Deux à trois secondes suffisent pour réaliser une centaine de coupes avec une résolution) latérale moyenne de 512 scans (sur une surface moyenne de 6 mm x 6mm). Le spectral domain OCT (SDOCT) a ainsi pour avantage d'améliorer la vitesse d'acquisition des images et la résolution sans compromettre la qualité de l'image [138]. On peut également obtenir des résolutions de près de 2  $\mu\text{m}$  grâce au SDOCT [141,142].

Ce mode d'examen permet une répartition plus homogène des points mesurés sur toute la région maculaire. Les cartographies sont donc plus précises par rapport à celles du Stratus OCT réalisées à partir de six coupes radiaires. Le SDOCT permet ainsi la détection de modifications intrarétiniennes très subtiles. Il permet également de ne pas « passer à côté » de petites lésions (néovaisseaux débutants ou anastomoses rétinocoroïdiennes) situées entre deux coupes radiaires.

L'amélioration de la résolution permet également une localisation plus précise des différentes couches rétiniennes, en particulier de l'épithélium pigmentaire et permet ainsi de réduire les éventuelles erreurs d'échantillonnage et la possibilité de manquer des anomalies focales [143]. Sur les nouveaux logiciels de mesure, l'EP constitue la ligne de profil postérieure contrairement au logiciel du Stratus OCT qui

place cette ligne devant le plan de l'EP au niveau de la jonction SE/SI des photorécepteurs. Les valeurs d'épaisseur rétinienne sont donc plus élevées de 40 à 60  $\mu\text{m}$  par rapport au stratus OCT [144] (Fig.25). La reproductibilité de ces mesures est excellente, comme l'a démontrée une étude récente utilisant le Spectralis OCT [145].

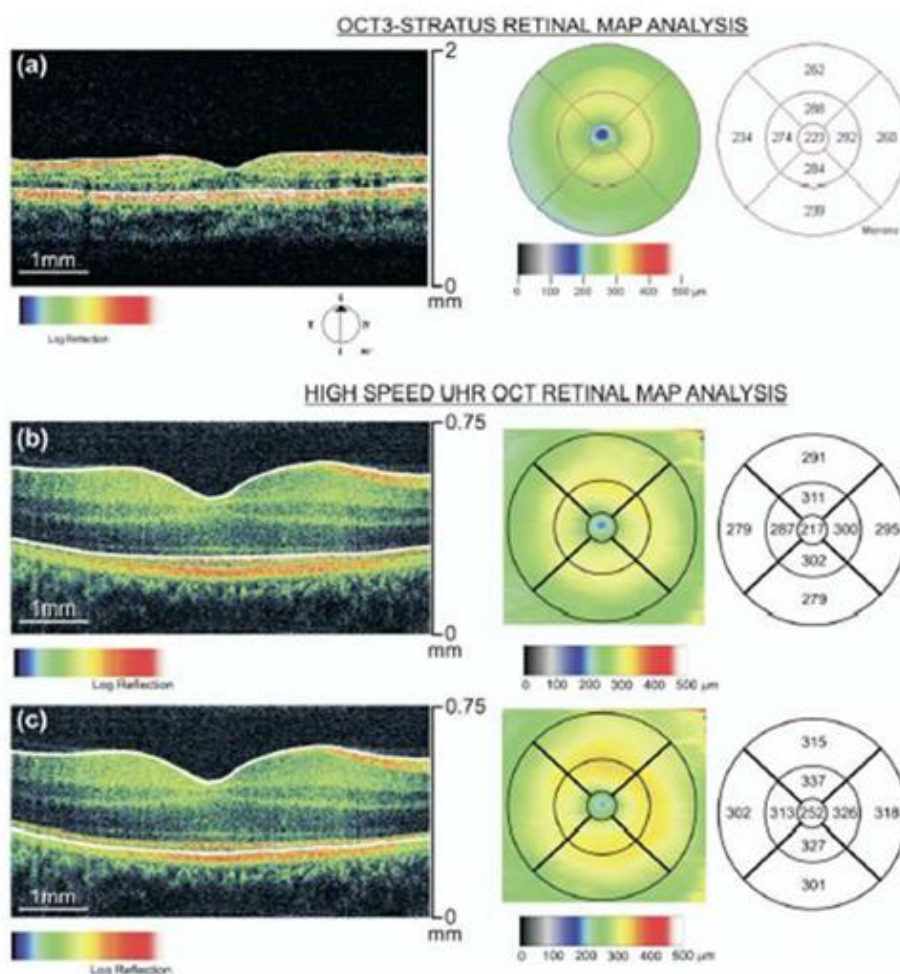


Figure 25: Comparaison entre la cartographie maculaire obtenue en utilisant le stratus OCT (a) et le 3D OCT à ultrahaute résolution (UHR).

Les SD-OCT actuels offrent aussi d'autres outils d'imagerie. L'OCT peut permettre de combiner de multiples procédés d'imagerie comme des clichés en couleurs, en autofluorescence, en angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine. Les nouveaux modules optiques permettent l'examen en OCT du

segment antérieur ou en ultra-grand champ. Les développements de logiciels et d'algorithmes offrent de nouvelles fonctions telles que l'EDI-OCT ou l'OCT « en face».

#### OCT « en face »

L'OCT « en face » est une nouvelle approche d'imagerie en 3D. Grâce à une segmentation des couches rétinienne, il permet d'obtenir des images transverses (C-scans ou frontales) de la rétine. Un algorithme de traitement d'images permet de mettre en évidence des néovaisseaux, des lésions vasculaires, des mailles fovéolaires anormales, de préciser l'extension de certaines lésions, etc.

#### Enhanced depth imaging–optical coherence tomography (EDI-OCT)

Le module enhanced depth imaging–optical coherence tomography (EDI-OCT) a été développé pour améliorer la netteté de l'image en profondeur constituant une sorte de « mise au point » plus postérieure de l'OCT . Elle permet la visualisation et la mesure des couches choroïdiennes. Actuellement, la plupart des machines sur le marché proposent ce module. Dans les œdèmes maculaires importants, ce module peut être utile car il permet une meilleure évaluation de l'état de l'épithélium pigmentaire et de la jonction segments externes–segments internes des photorécepteurs ou zone ellipsoïde .

#### Combined depth imaging–optical coherence tomography (CDI-OCT)

Dans certains cas avec l'EDI-OCT, l'image de la surface interne de la rétine et de l'interface vitréorétinienne pourrait être moins bonne que celle de la choroïde. La technique du Combined depth imaging–optical coherence tomography (CDI-OCT) permet d'analyser l'ensemble de la rétine sur la même image. Il consiste à réaliser

l'examen lors du moyennage, d'abord en mode normal, puis l'autre moitié en mode EDI

### Angiographie-OCT

Une nouvelle technologie angiographie-OCT (angio-OCT) ou OCTangiographie a vu le jour depuis 2012 . Elle est fondée sur la différence de signal entre les structures en mouvement et les structures statiques. L'angio-OCT permet la visualisation du réseau vasculaire rétinien et choroïdien sans injection de produit de contraste.



# MATERIEL ET METHODES

A travers cette étude rétrospective sur 100 patients diabétiques entre 2010 et avril 2017,(soit 180 yeux) étudié au service d'ophtalmologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès, 10 patients sont soit monophthalmes, soit présentant une cataracte, une hémorragie intra vitrénne gênant la réalisation de l'OCT.

Ce travail essaie d'apporter l'intérêt de l'OCT dans le diagnostic, l'évolution, le pronostic et l'attitude thérapeutique de l'œdème maculaire chez les diabétiques.

Aucun des yeux étudiés ne présentait d'autres pathologies rétiniennes autre que la rétinopathie diabétique .Trois patients ont été opéré pour cataracte et un patient présente un glaucome.

Nos patients ont tous eu un examen ophtalmologique complet incluant la meilleure acuité visuelle corrigée (à partir de l'échelle de Snellen), une glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée ,le type du diabétique et la durée d'évolution ,un bilan lipidique fait de cholestérol total ,triglycéride, HDL(lipoprotéine de haute densité ), LDL(low densité lipide) ,un bilan rénal fait d'urée, créatinine , la recherche des ATCDs d'HTA ,d'apnée de sommeil de glaucomes et des pathologie cardiovasculaire.

Un examen à lampe à fente, une rétinographie et une tomographie par cohérence optique ont été réalisé chez ces patients.

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient.

Fiche d'exploitation :

	Anamnèses																
	âge	sexe	Type De diabète	HB glyquée	Durée De diabète	HTA	Bilan rénal	Bilan lipidique	Apnée De sommeil	glaucome	FR CVx	Acuité Visuelle avant le TRT	Fond d'œil +rétinographie	OCT Avant TRT	TRT	Acuité Visuelle après le TRT	OCT Apres TRT
100 patients																	

# RESULTATS

## 1. Données épidémiologiques :

### A.L'âge :

L'âge moyen de nos patients est 63 ans (de 44 à 82 ans)

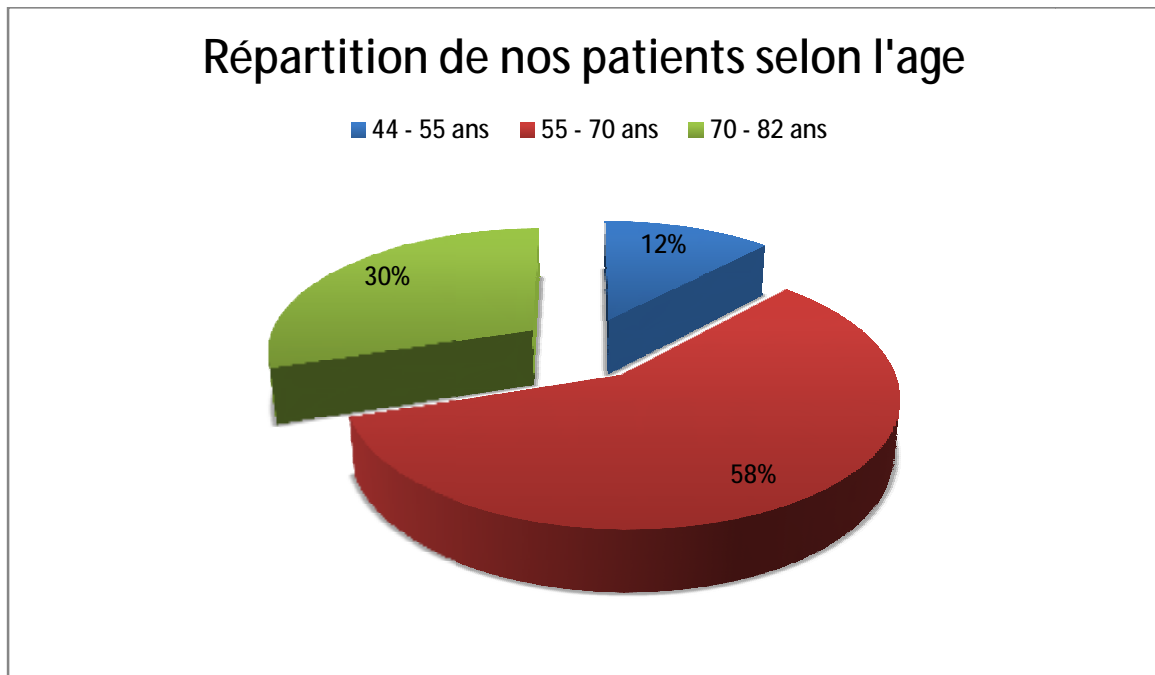


Diagramme1 : répartition de nos patients selon l'âge.

## B .Le sexe :

On note une prédominance masculine comprenant 120 yeux de 63 hommes et 60 yeux de 37 femmes.

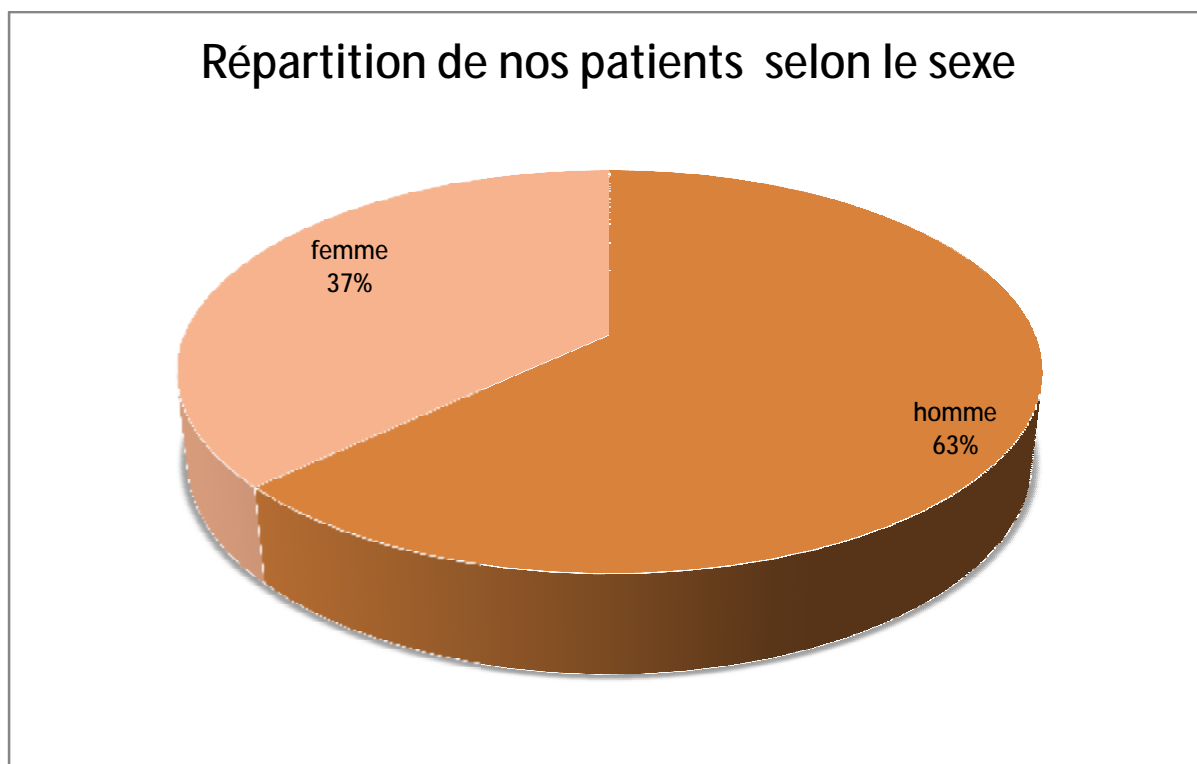


Diagramme2 : répartition de nos patients selon le sexe.

### C .type de diabète :

Chez 100 patients diabétiques 93% présentent un diabète de type II et 7% présentent un diabète de type I.

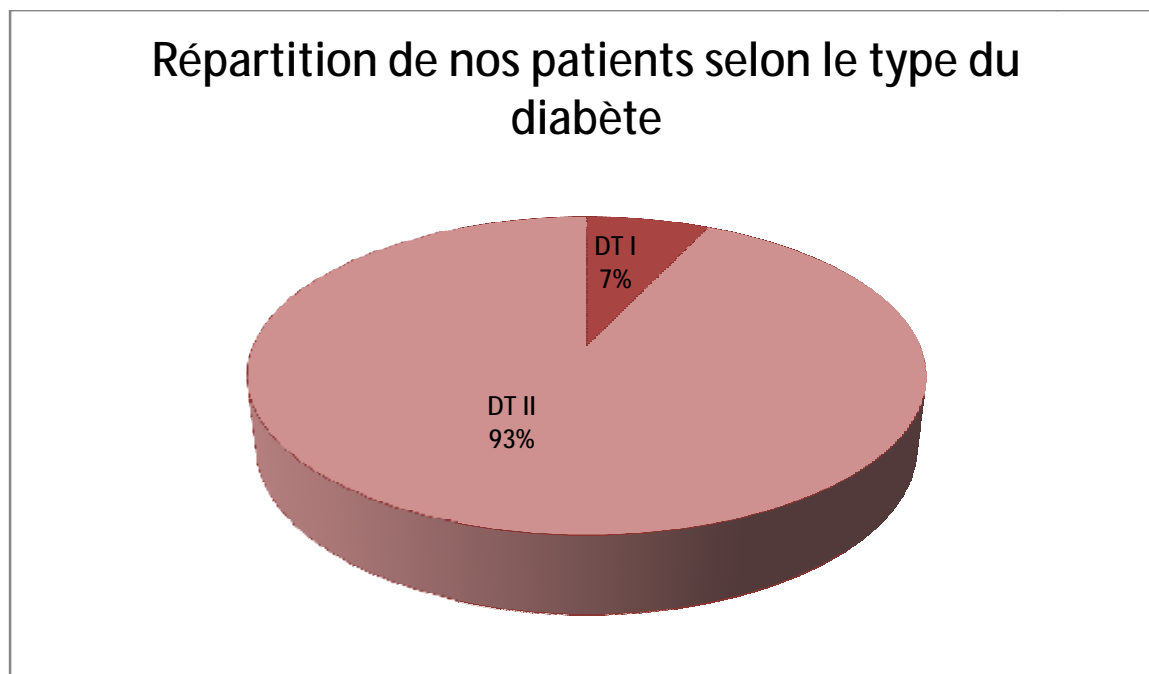


Diagramme3 : répartition de nos patients selon le type de diabète.

### D .durée d'évolution du diabète :

La durée moyenne d'évolution du diabète était de 22 ans.

### E .la moyenne HbA1C :

La moyenne HbA1C est de  $10,8 \pm 4,0$  % dans le diabète de type II, et 7 patients présentaient un diabète type I la moyenne HbA1C est de  $6,5$  ( $\pm 1,4$ ).

### F. motif de consultation :

Le motif de consultation chez nos patients était une baisse d'acuité visuelle (compt. doigts de 3m jusqu'à 8/10), ou lors d'un examen systématique chez tout diabétique.

## G .la néphropathie diabétique

Chez 100 patients diabétiques 51% présentent une néphropathie diabétique.

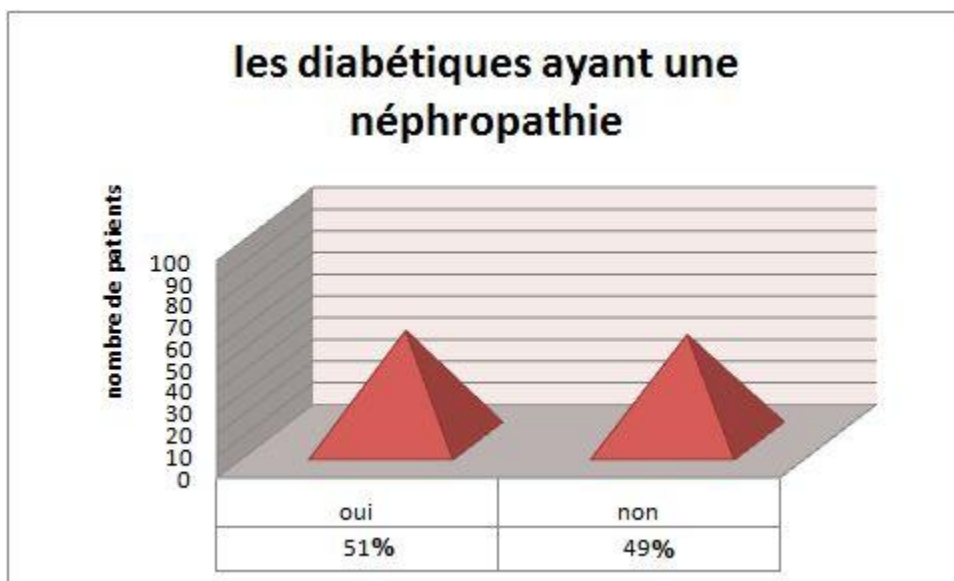


Diagramme 4 : les patients présentent une insuffisance rénale.

## H. l'hypertension artérielle :

Chez 100 patients diabétiques 37% sont hypertendus sous traitement antihypertenseur.

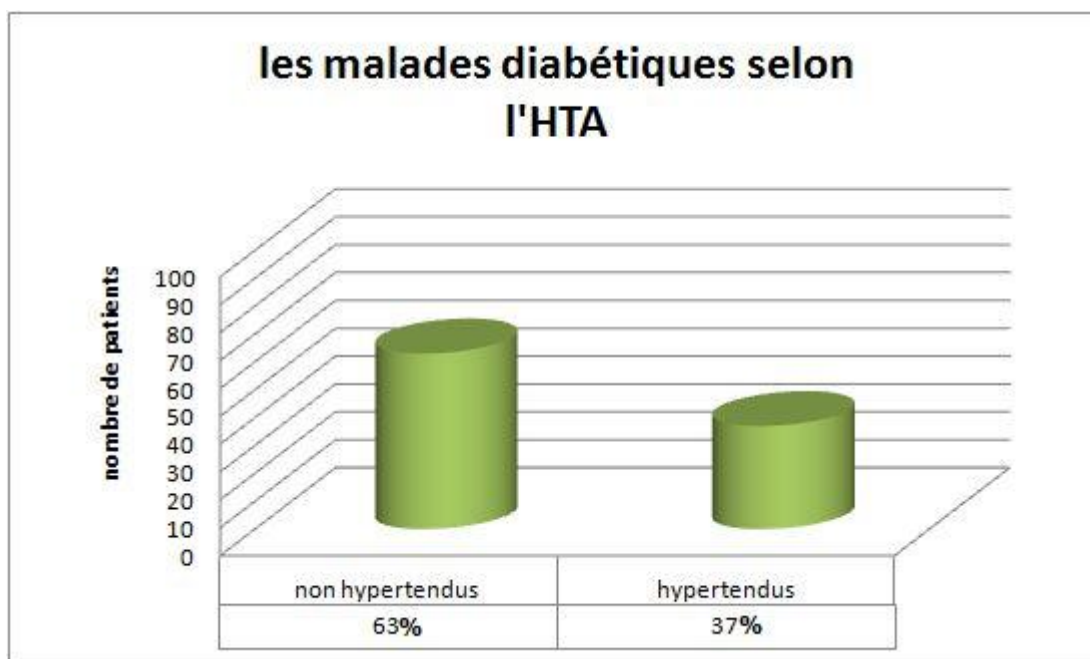


Diagramme 5 : répartition des malades diabétiques selon l'HTA.



## I. Dyslipidémie :

Chez 100 patients diabétiques 59 patients présentent une hyperlipidémie.

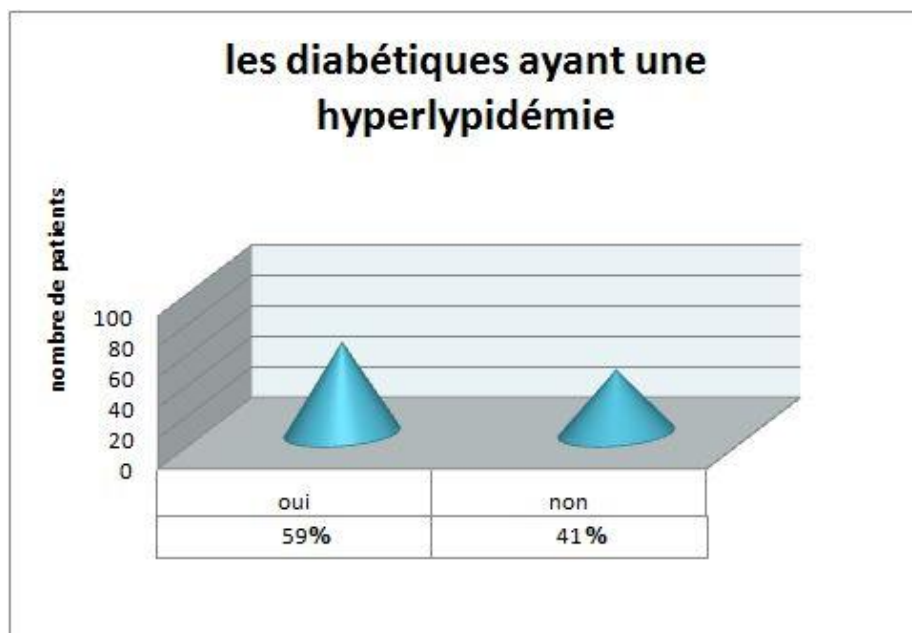


Diagramme 6 : résultat de l'hyperlipidémie chez nos patients diabétiques.

## J. L'apnée de sommeil :

Chez 100 patients diabétiques 21% présentent une apnée de sommeil.

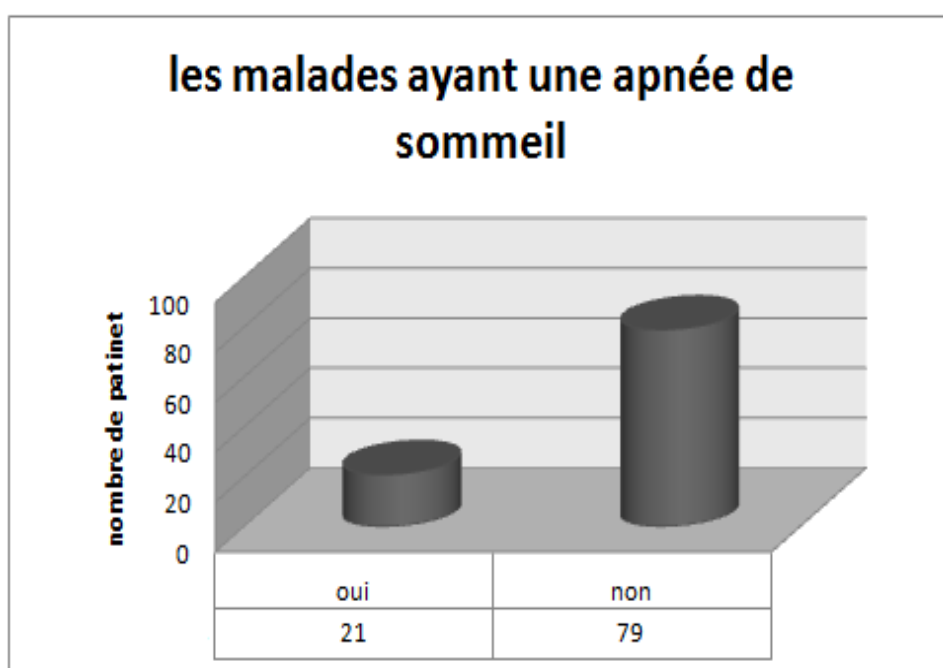


Diagramme 7 : résultat des patients diabétiques ayant une apnée de sommeil.

## K. Les facteurs de risques cardio-vasculaires :

Chez 100 patients étudiés 61 malades présentent des facteurs de risques cardio-vasculaires (âge, HTA, alcoolisme, tabagisme, hyperlipémie).

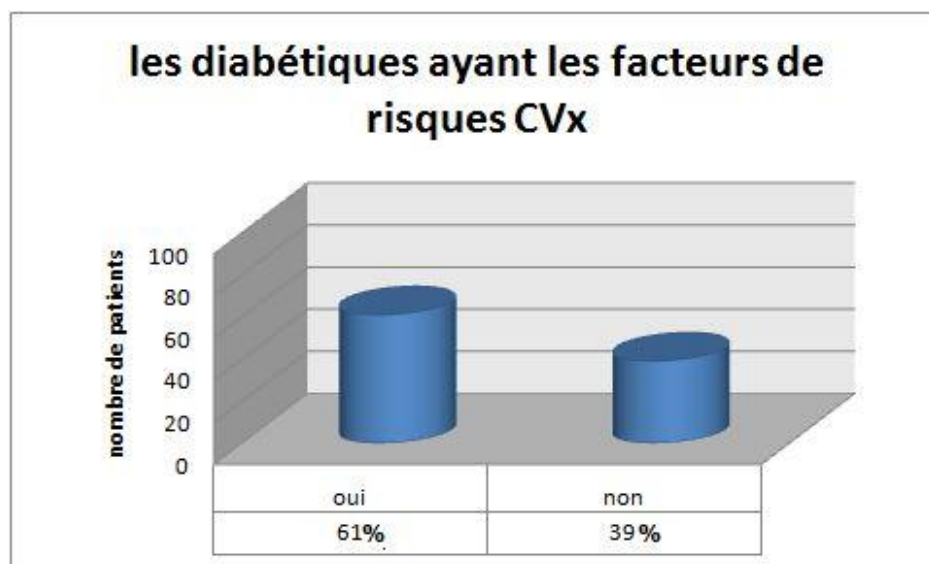


Diagramme8 : résultat de nos patients diabétiques ayant des facteurs de risques cardiovasculaire.

## L. Le glaucome :

Chez 100 patients diabétiques, un patient présente un glaucome à angle ouvert

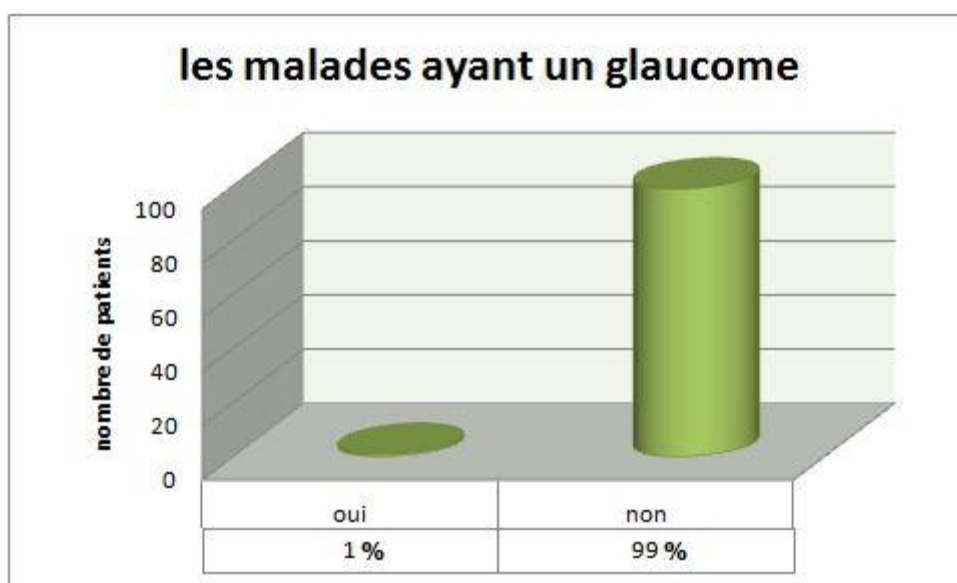


Diagramme 9 : résultat des malades diabétiques ayant un glaucome

## 2 Examen clinique :

### A. l'Acuité visuelle

Chez 100 patients diabétiques ,180 yeux étudiés, la meilleure acuité visuelle corrigée sur l'échelle SNELLEN avant le traitement est de moyenne entre 1/10 et 4/10 chez 126 yeux (70%), 5/10à 6/10 chez 22 yeux (12.78%),7/10 à8/10 chez 9 yeux (5%), entre moins de (5m et le 3m) soit 12.22%.

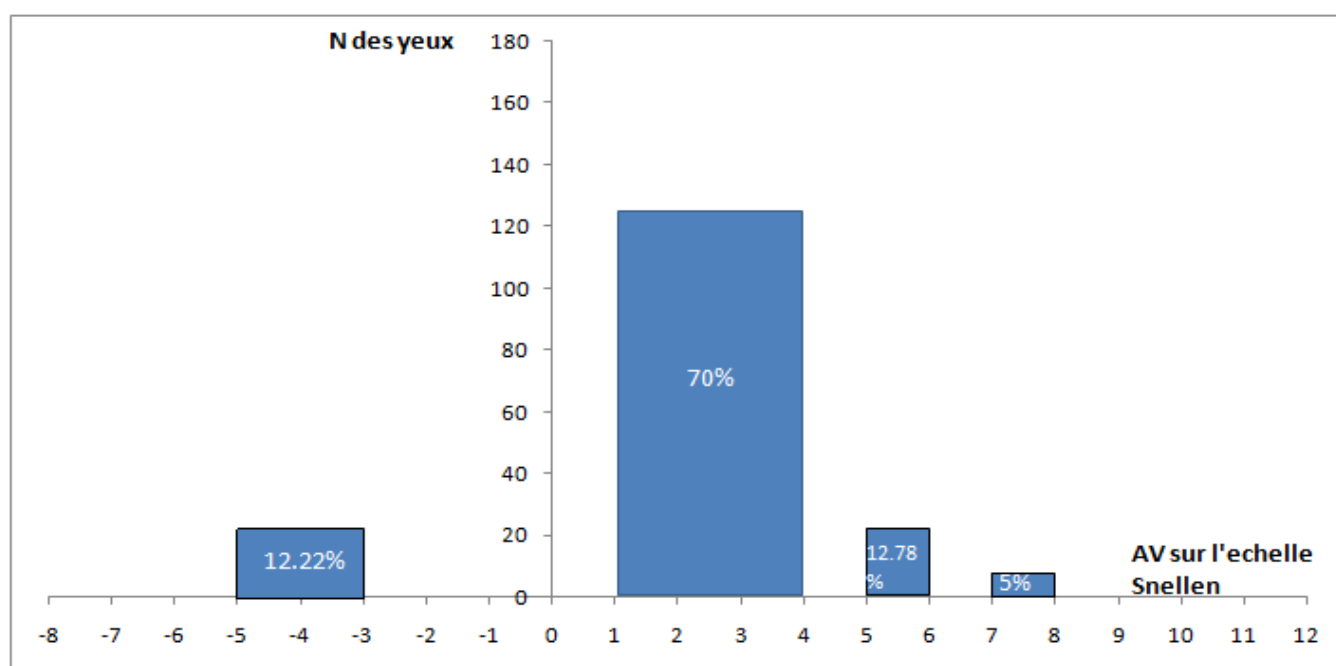


Diagramme10 :l'acuité visuelle corrigée sur l'échelle Snellen avant le traitement.

## B. le fond d'œil.

Le diagnostic clinique repose sur la constatation d'un épaissement rétinien en biomicroscopie et/ou sur la présence d'exsudats lipidiques dans la région maculaire. on peut s'aider de verres de contact, tels que la partie centrale du verre de Goldmann et surtout ou des lentilles non-contact de 60, 78, ou 90 dioptries, en utilisant une fente fine. L'estimation biomicroscopique de l'épaisseur rétinienne est subjective et l'examen clinique permet seulement de diagnostiquer des épaissements supérieurs à 1,6 fois la normale.

L'examen du fond d'œil va permettre de mettre en évidence un certain nombre d'éléments sémiologiques caractéristiques de la rétinopathie diabétique (RD), faisant partie de l'OM ou associés à celui-ci :

- les micro-anévrismes
- hémorragies punctiformes, en flammèches, en taches
- des nodules cotonneux
- toutes les anomalies vasculaires liées à la RD.

Dans notre série on a objectivé à l'examen du FO, des patients qui présentent un épaissement maculaire ou des exsudats maculaires

### 3. Les examens complémentaires

#### A. La rétinographie

D'après les résultats de la rétinographie de nos patients, on a pu classer la rétinopathie diabétique selon le schéma au dessous.

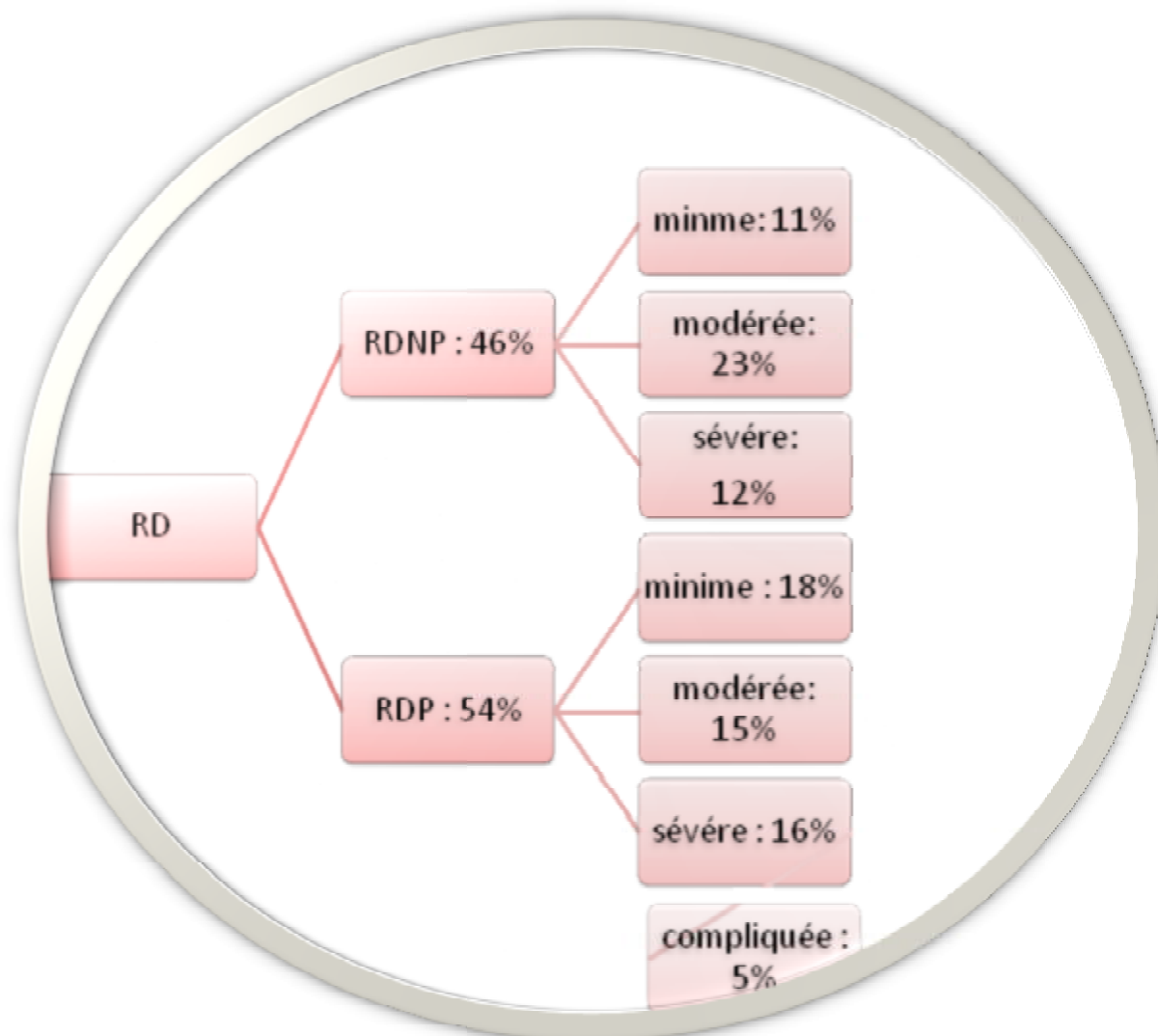


Diagramme 11:Résultat de la rétinographie de nos patients.

✚ Patiente de 47 ans DT2, il y a 7 ans sous ADO, présente une rétinopathie diabétique non proliférante minime (*Fig.26*).

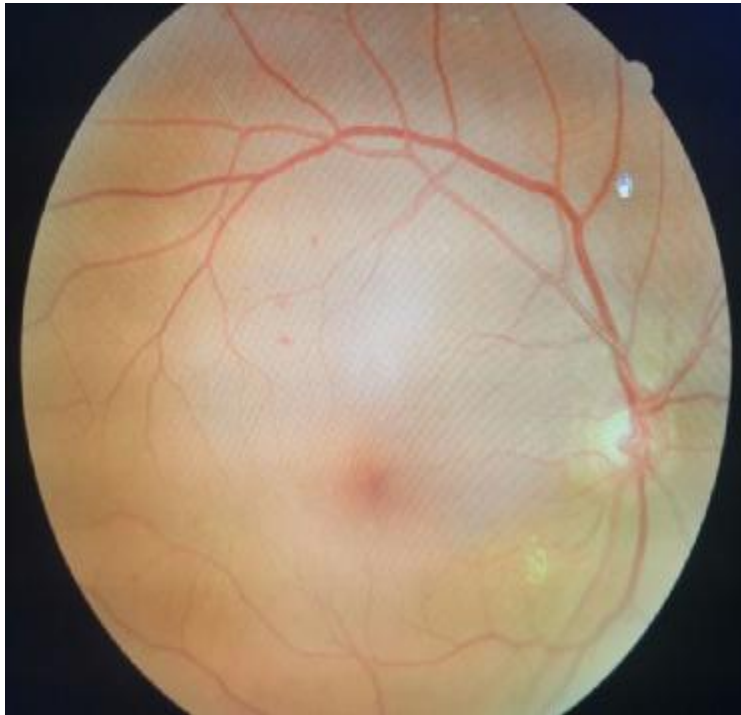


Figure 26: rétinopathie diabétique non proliférante minime.

✚ Patient de 52 ans DT2 il y a 15 ans sous insuline, présente une rétinopathie diabétique non proliférante modérée (*Fig.27*).

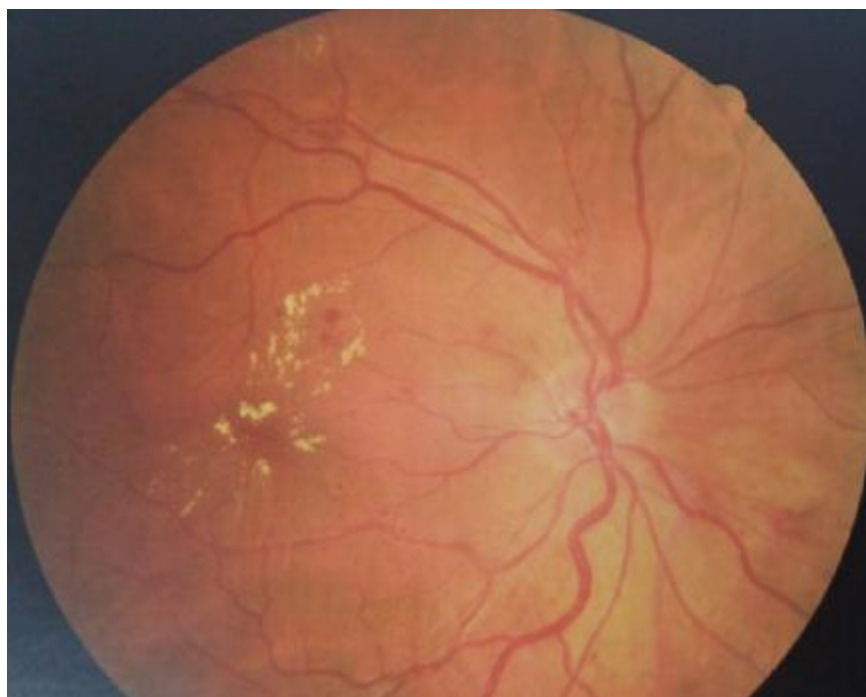


Figure 27 : rétinopathie diabétique non proliférante modérée.

☒ Patiente de 76 ans DT2 il y a 37 ans sous insuline, présente une rétinopathie diabétique proliférante sévère (Fig.28).

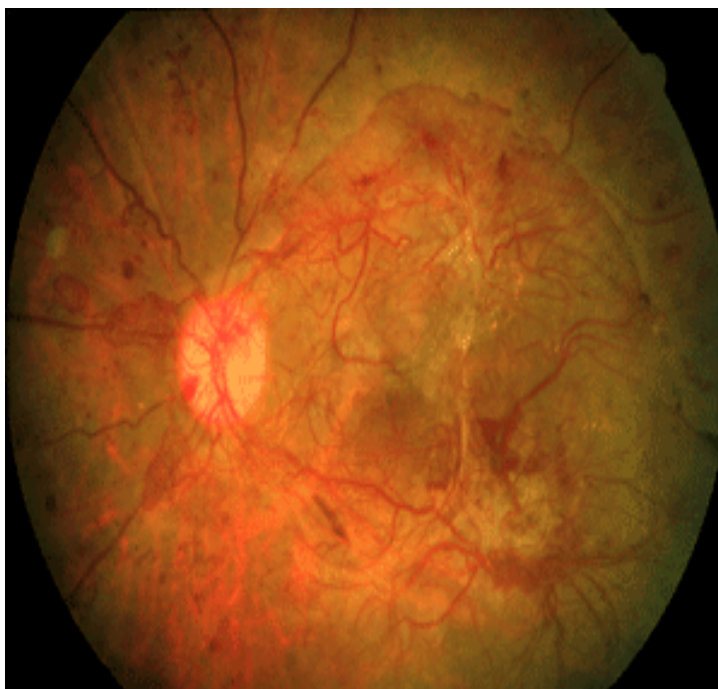


Figure28: rétinopathie diabétique proliférante sévère.

## B. La tomographie en cohérence optique

### ✓ Dans le diagnostic de l'œdème maculaire

Le diagnostic repose principalement sur l'OCT, souvent couplée à des photographies du fond d'œil. L'OCT permet de :

- étudier l'interface vitréo-maculaire (l'OCT est la seule imagerie qui le permet).
- montrer un épaissement rétinien et le quantifier permettant ainsi le suivi après traitement.
- Mettre en évidence les hémorragies et les exsudats qui apparaissent hyper réfléchifs avec un ombrage postérieur.
- Etudier la couche des photorécepteurs qui a une corrélation directe avec l'acuité visuelle.

- classer en fonction du type et la topographie en:

Œdème maculaire focal : minime (*Fig.29*), modéré (*Fig.30*), sévère (*Fig.31*).

Œdème maculaire diffus : cystoïde (*Fig.32*) ou non cystoïde (*Fig.33*).

Œdème maculaire tractionnel (*Fig.34*).

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

- Présence de logette cystoïde surtout de siège central.
- L'augmentation de l'épaisseur rétinienne.
- L'existence d'une composante tractionnelle.
- La présence d'un décollement séreux de la rétine.

Dans notre étude la tomographie de la cohérence optique nous a permis de classer la maculopathie diabétique comme suit :

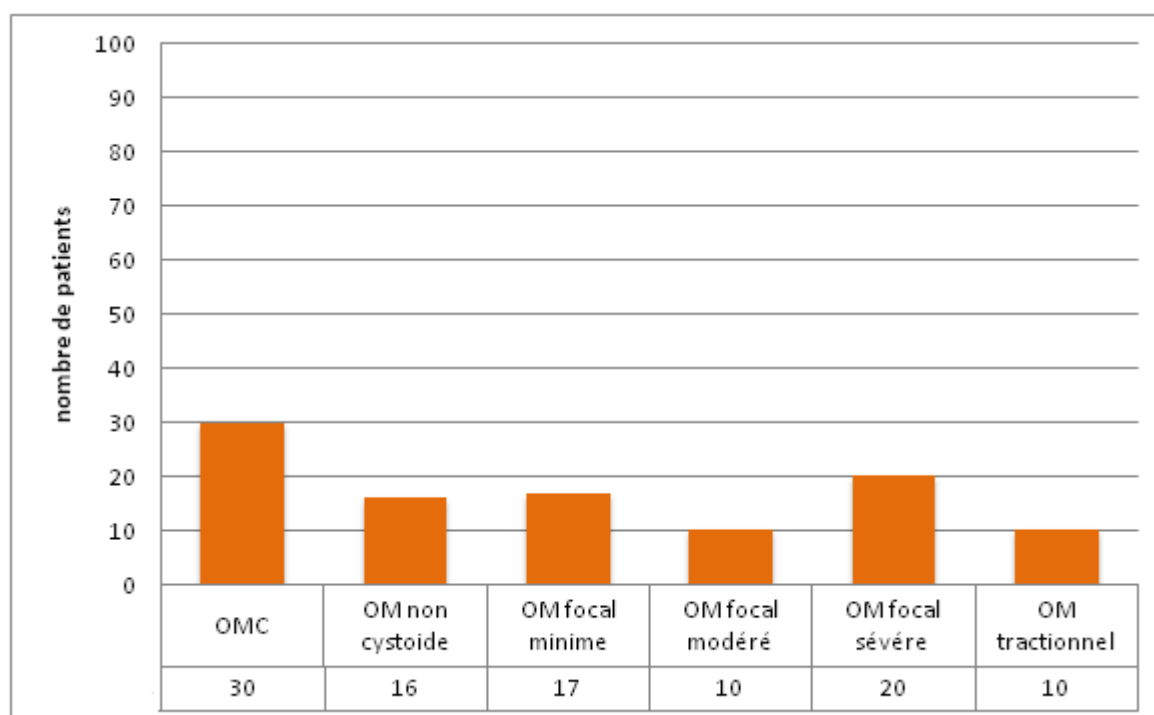


Diagramme 12 :classification de la maculopathie diabétique.



✚ Patient âgé de 44 ans diabétique type II il y a 6 ans sous antidiabétiques oraux, présente un œdème maculaire focal minime (*Fig.29*).

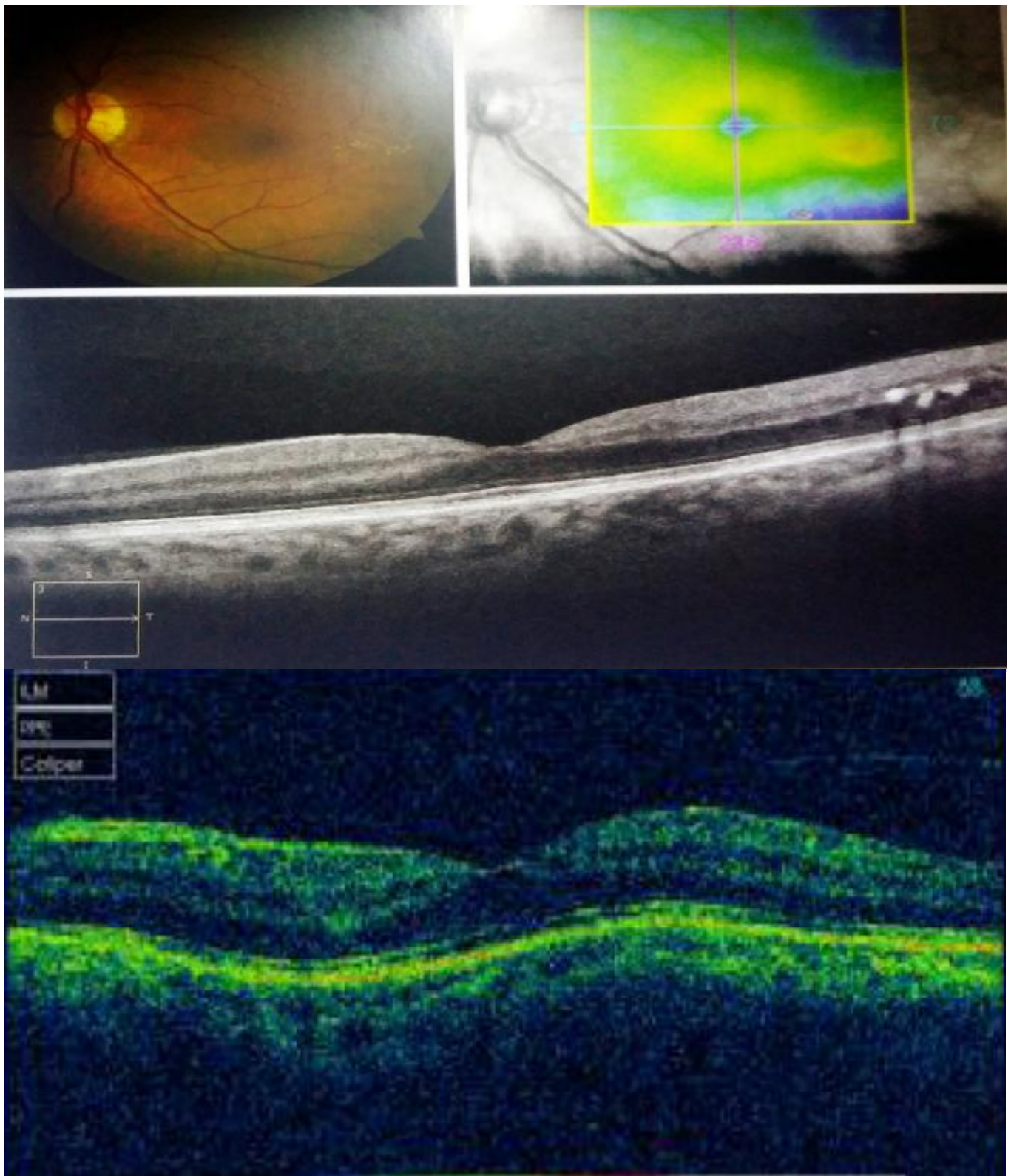


Figure 29 : coupe d'OCT montrant un œdème maculaire focal minime.

✚ Patient âgé de 52 ans diabétiques type II il y a 10 ans sous insuline, présente un œdème maculaire focal modéré (*Fig.30*).

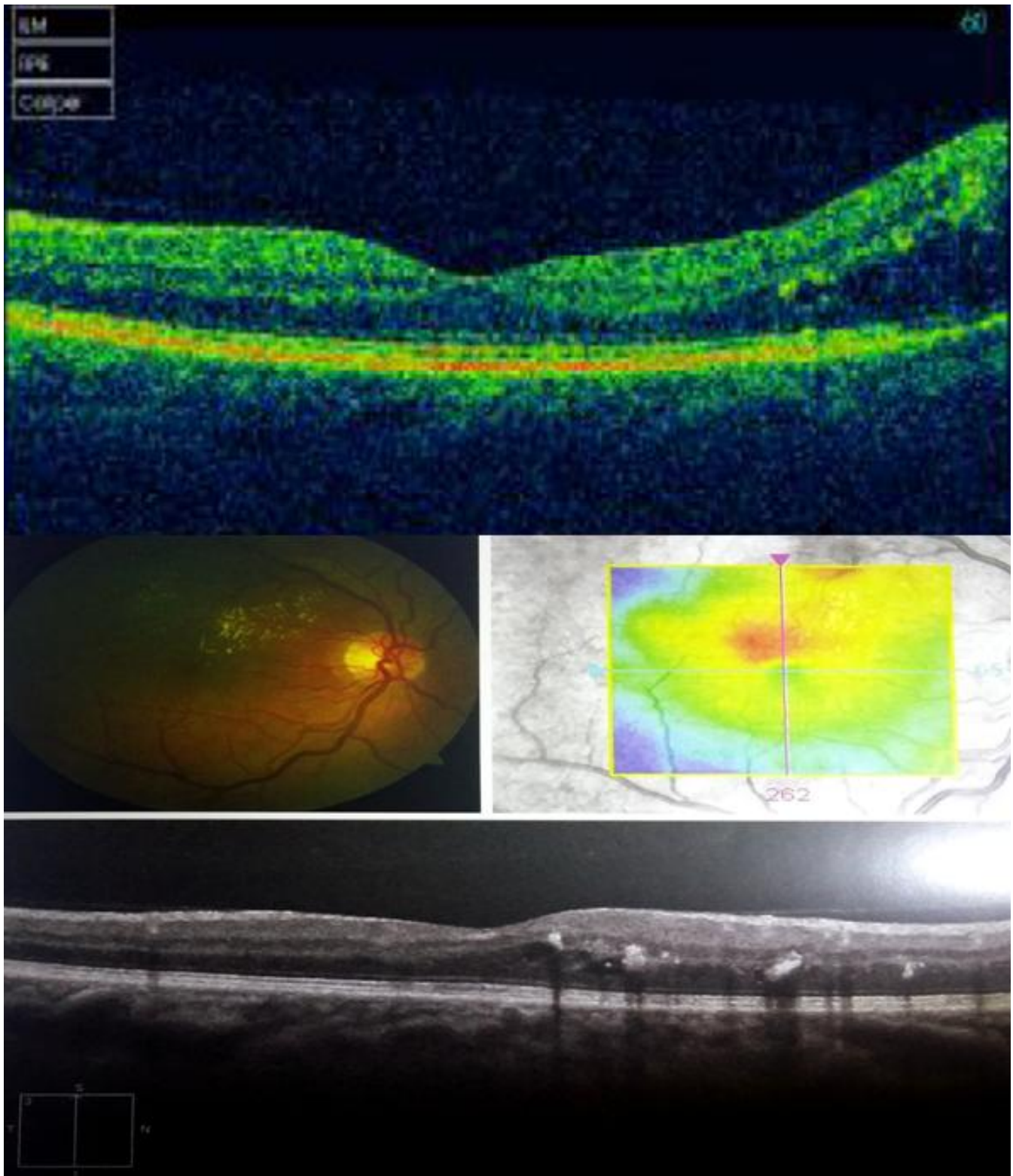


Figure 30: coupe d'OCT montrant un œdème maculaire focal modéré.



☒ Patiente âgée de 60 ans diabétiques type II il y a 29 ans sous insuline qui présente un œdème maculaire focal sévère (Fig.31).

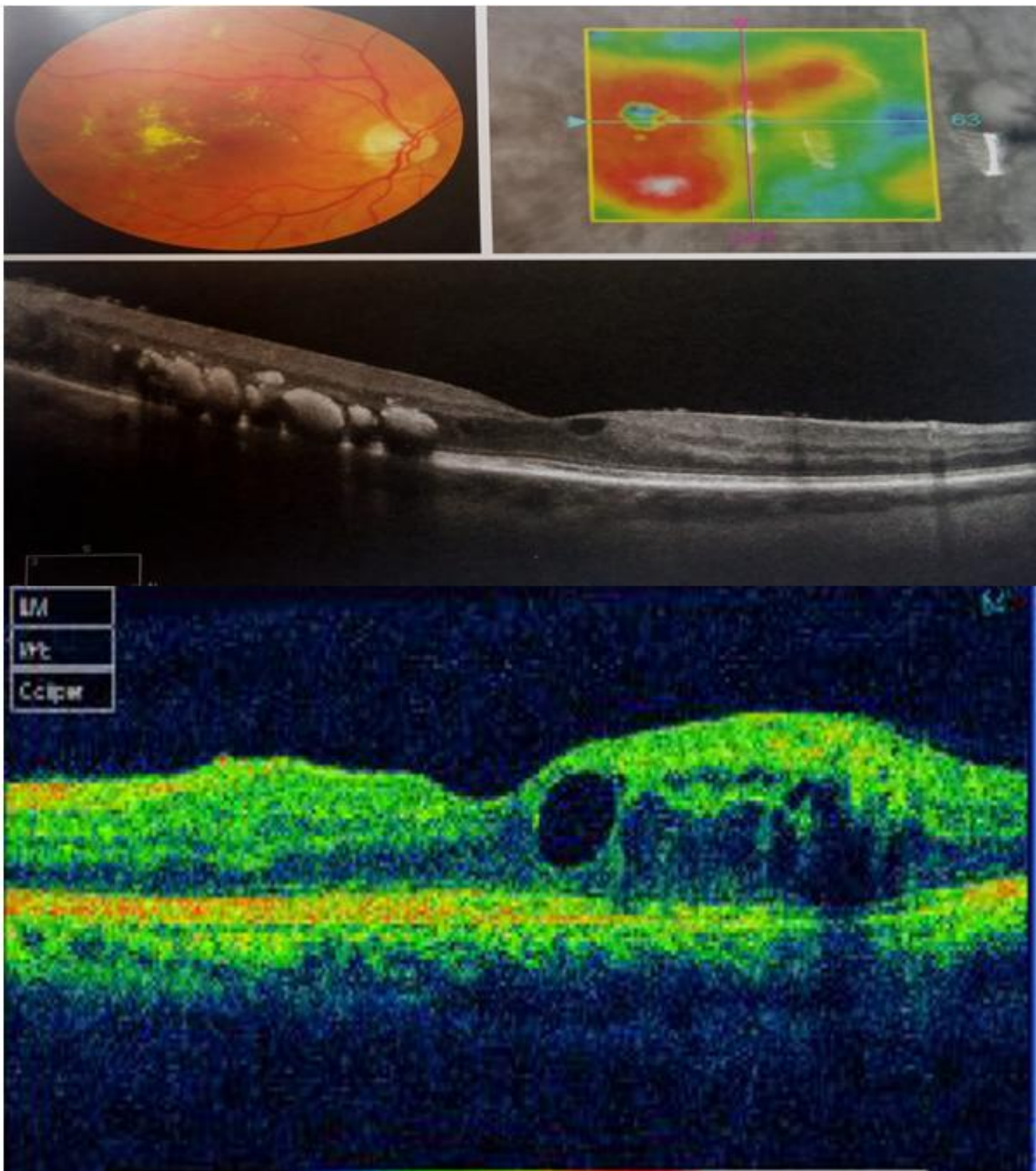


Figure31 : coupe d'OCT montrant un Œdème maculaire focal sévère.

✚ Patient âgé de 63 ans diabétique type II il ya 30 ans sous insuline, qui présente un œdème maculaire diffus non cystoïde (Fig.32).

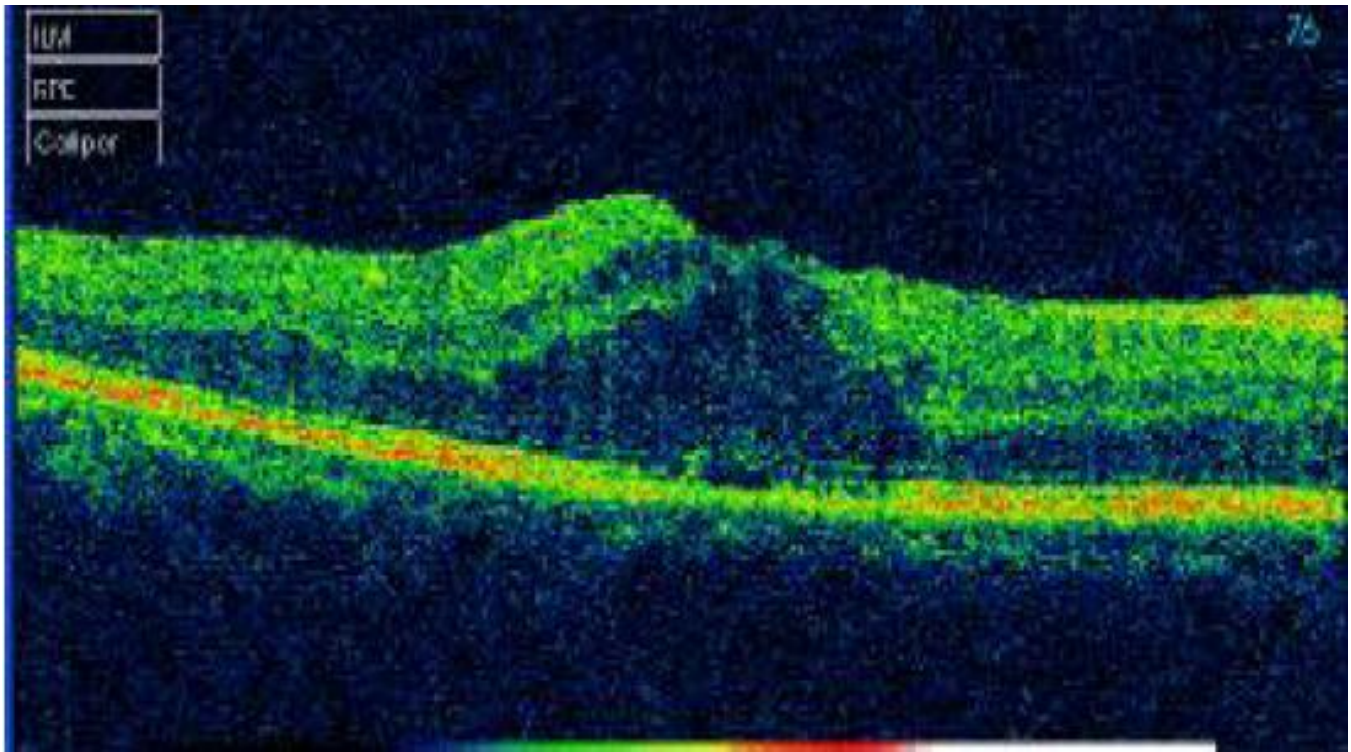


Figure 32: coupe d'OCT montrant un Œdème maculaire diffus non cystoïde



✚ Patiente âgée de 72 ans diabétiques type II il y a 35 ans sous insuline, qui présente un œdème maculaire diffus cystoïde (Fig.33).

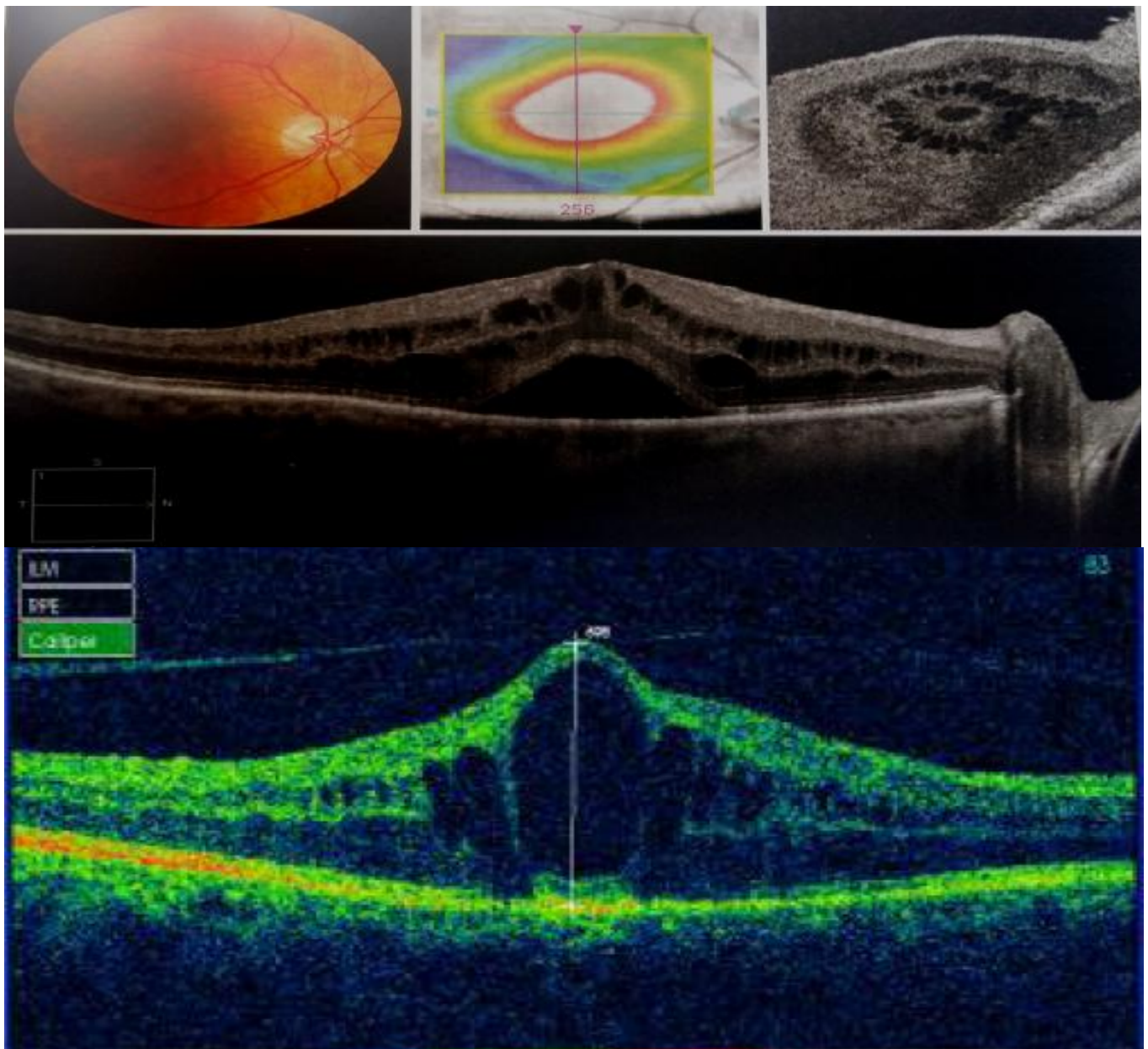


Figure 33: coupe d'OCT montrant un œdème maculaire diffus cystoïde.

🚦 Patient âgé de 65 ans diabétique type II il y a 23 ans sous insuline, présente un syndrome de traction vitreomaculaire (*Fig.34*).

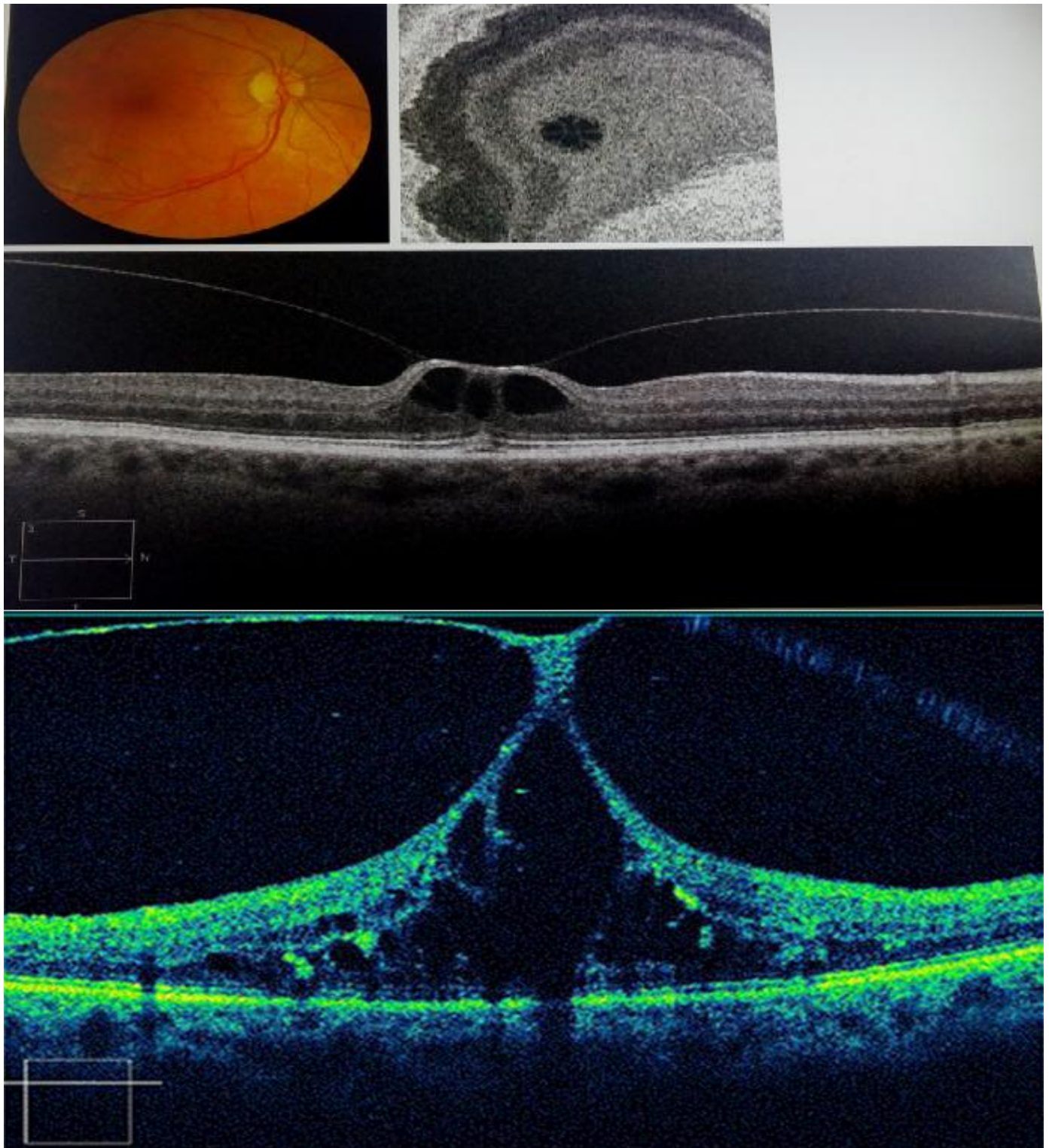


Figure 34 : coupe d'OCT montrant un syndrome de traction vitreomaculaire.

L'intérêt de l'OCT dans le diagnostic de l'œdème maculaire diabétique a été démontré. des OM non diagnostiqués (patient 1) ou suspectés (patient 2) cliniquement ont été bien identifiés grâce au logiciel de mapping de l'OCT.

L'importance de l'OCT a été mieux appréciée, des OM apparaissant modérés à l'examen clinique se sont avérés être sévères (épaisseur fovéale > 700 $\mu$ ) à l'OCT (patient 3).

	Age, sexe, type de diabète, durée D'évolution	Acuité visuelle	Fond d'œil +rétinographie	Tomographie en cohérence optique
Patient1	Femme âgée de 46 ans DT2 il y a 6 ans sous ADO	OD : 8/10 OG : 8/10	OD : RD débutante + OM suspecté RDNP débutante  OG : Pas d'OM	OD : OM diffus de toute la région maculaire Ep fov : 348  OG : OM touchant les zones périfovéales et parafovéales. Ep fov : 272
Patient2	Femme âgée de 60 ans DT2 il y a 15 ans sous insuline	OD : 1/10 OG : Cld à 3m	RD débutante bilatérale + OM bilatéral suspecté	OD : OM modéré au niveau de la zone fovéal mais présence d'exsudats lipidiques menaçant le centre maculaire Ep fov:331 OG :OM modéré Ep fov :312
Patient3	Masculin âgé de 59 ans DT2 il ya 33 ans	OD :cld a 3m OG :cld a 5m	RDNP sévère bilatérale + OM bilatéral	Ep fov OD :971 Ep fov OG :787



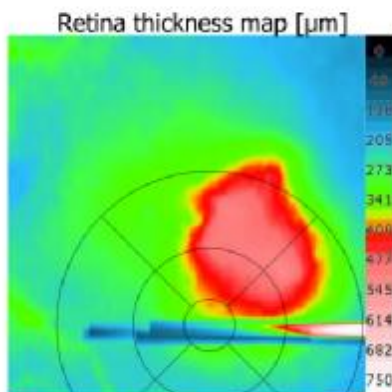
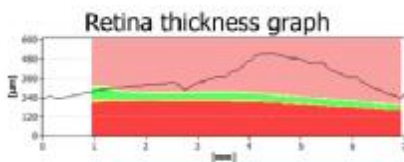
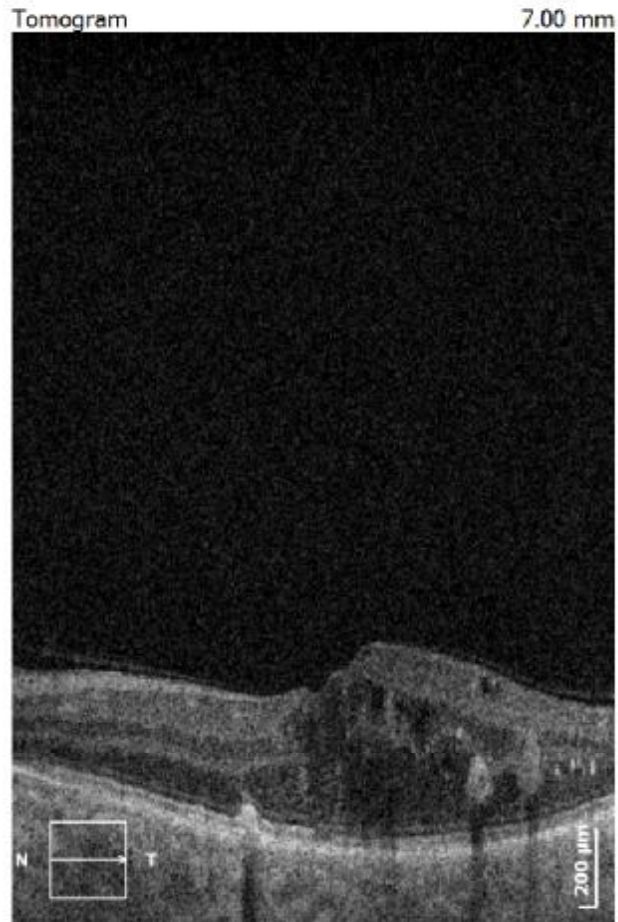
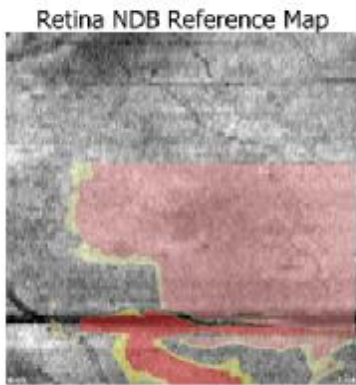
Patient 1 :



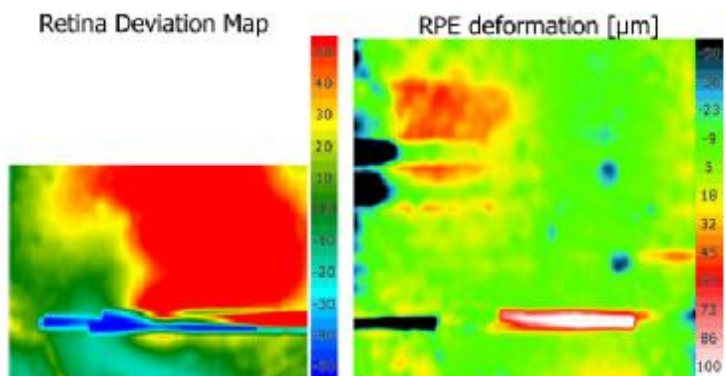
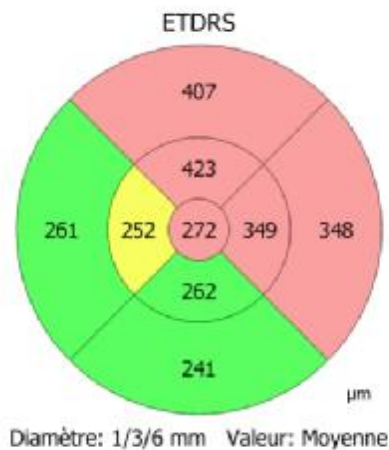


Age: 46

Oeil: L



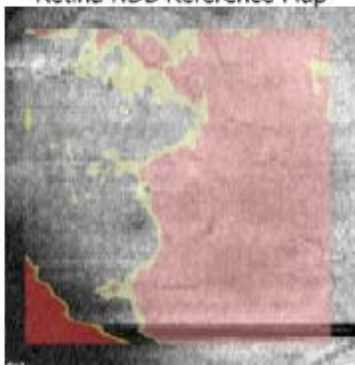
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	272 µm	14.43 mm <sup>3</sup>	295 µm



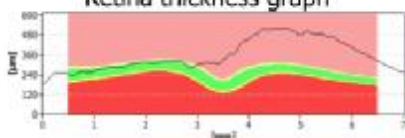
Age: **46**

Oeil: **R**

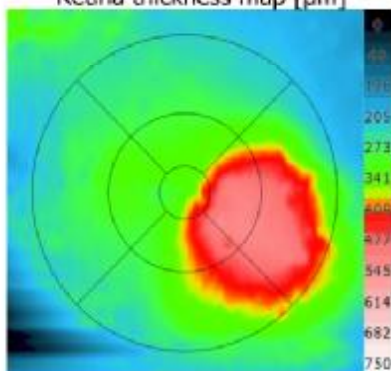
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph

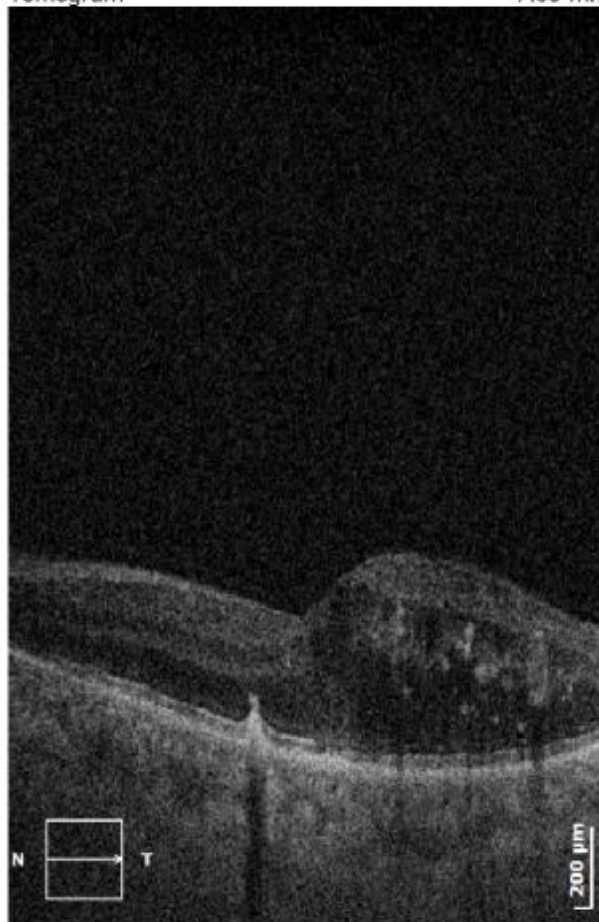


Retina thickness map [µm]



Tomogram

7.00 mm



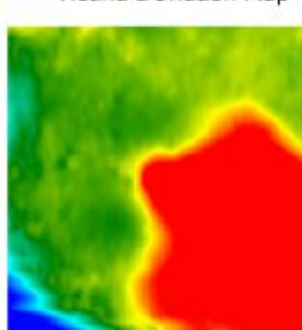
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	348 µm	14.17 mm <sup>3</sup>	289 µm

ETDRS

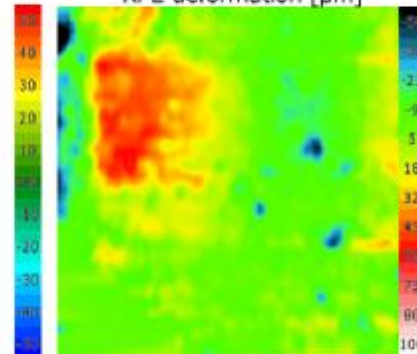


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

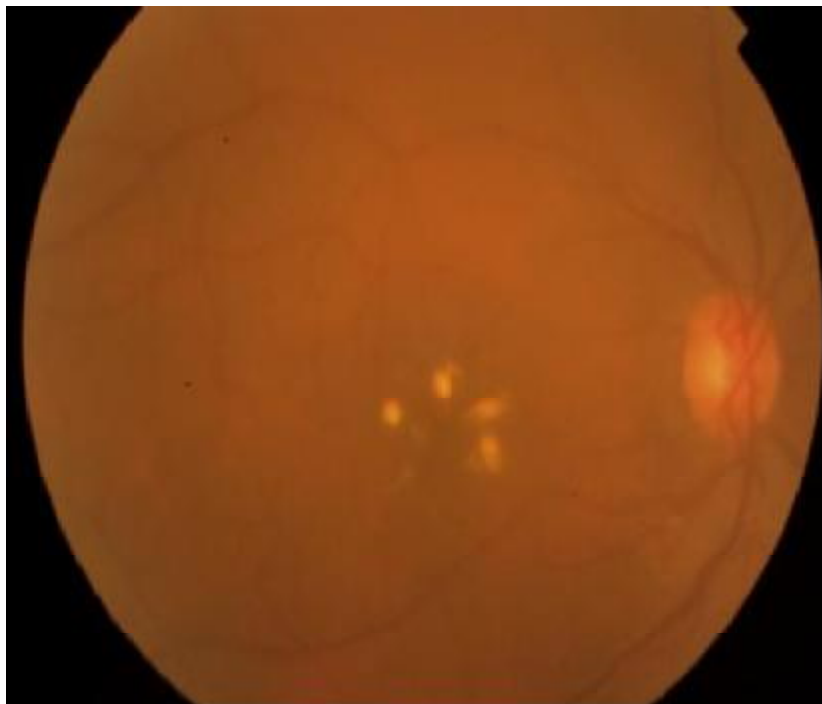
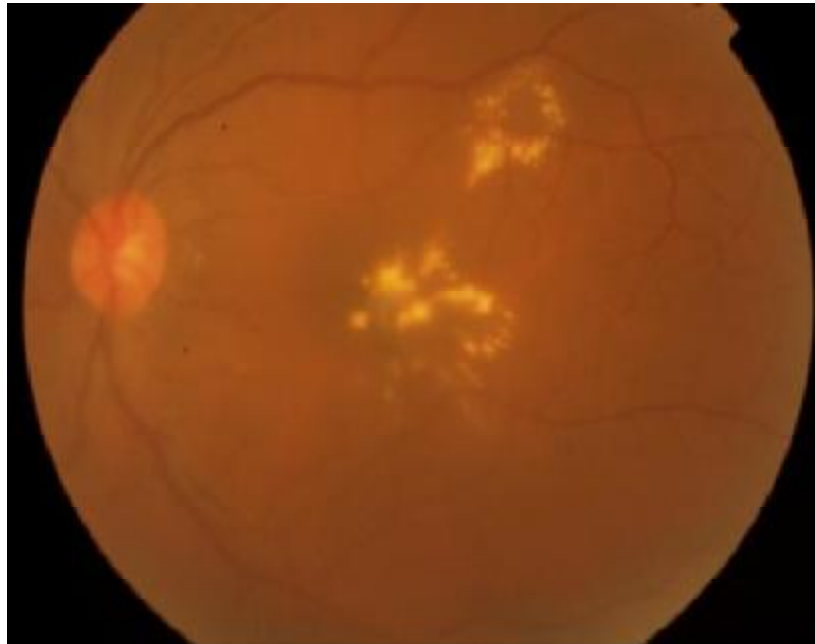
Retina Deviation Map



RPE deformation [µm]



## Patient 2 :





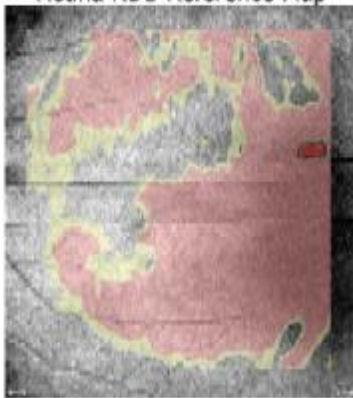
Age:

60

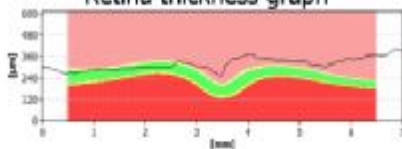
Oeil:

L

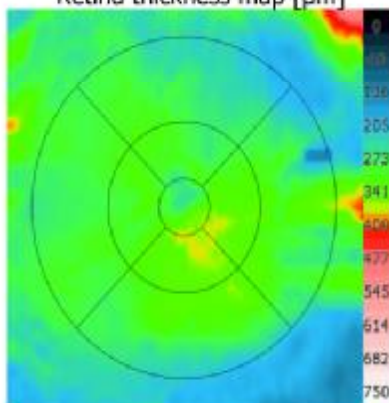
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph

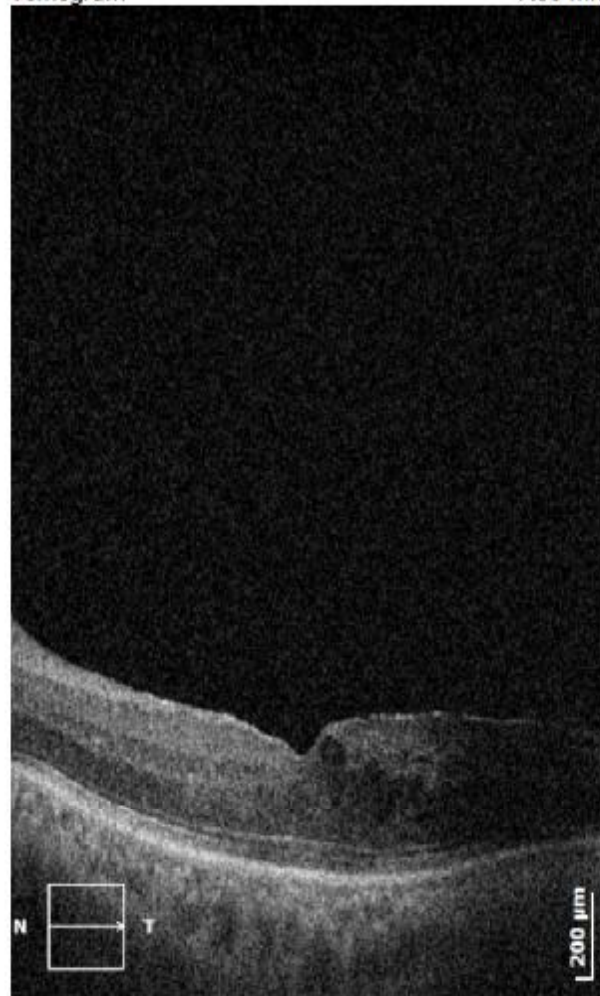


Retina thickness map [μm]



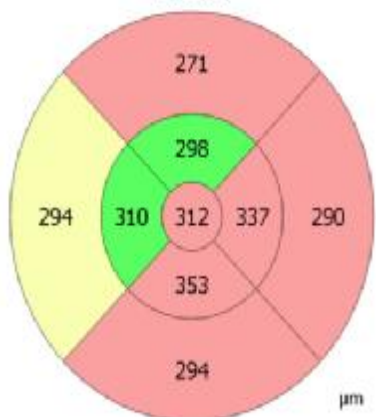
Tomogram

7.00 mm



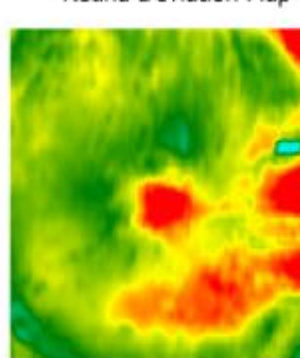
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	312 μm	13.73 mm <sup>3</sup>	280 μm

ETDRS

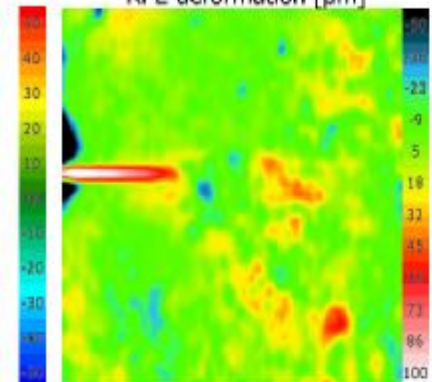


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



RPE deformation [μm]

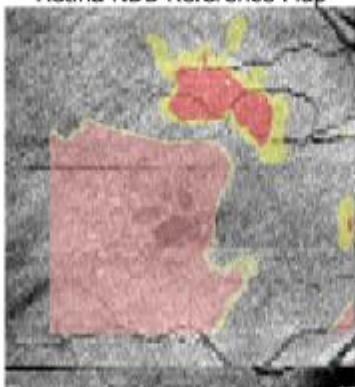


Age: **60**

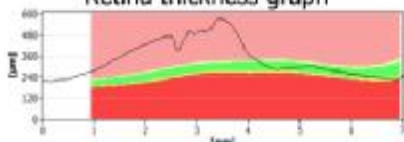
Oeil:

**R**

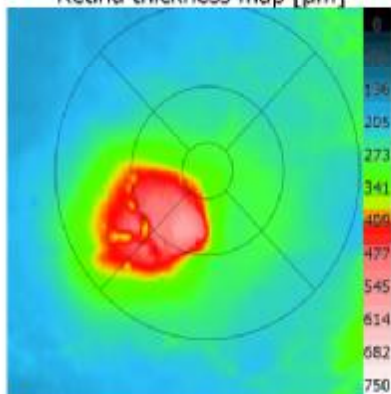
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph

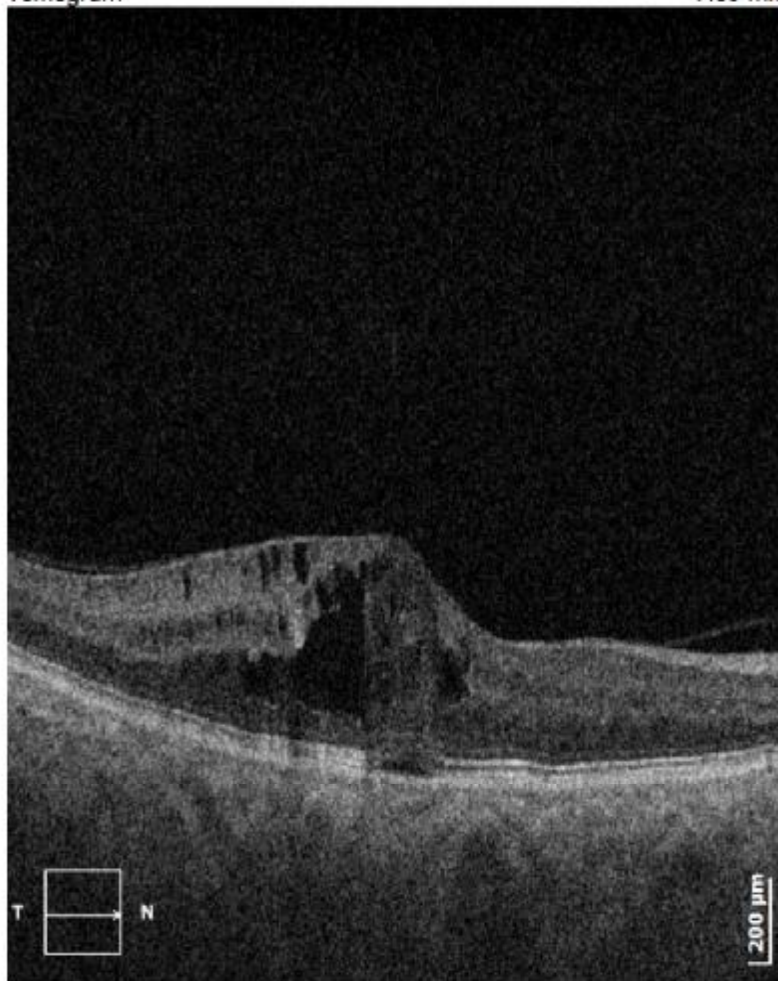


Retina thickness map [μm]



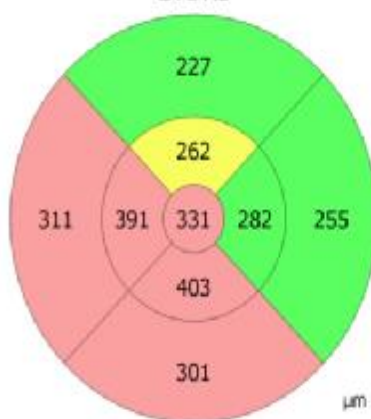
Tomogram

7.00 mm



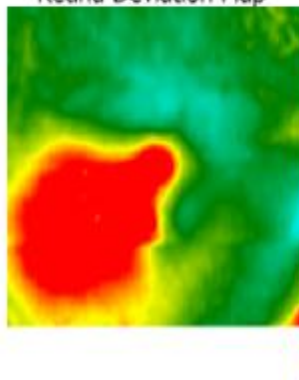
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
<b>ILM - IS/OS</b>	<b>331 μm</b>	<b>12.96 mm<sup>3</sup></b>	<b>265 μm</b>

ETDRS

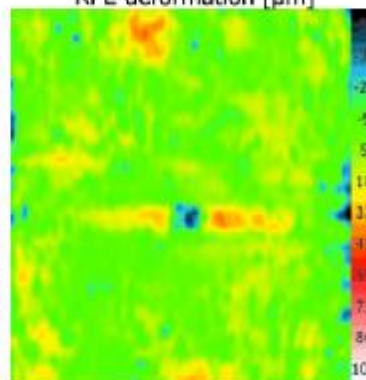


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

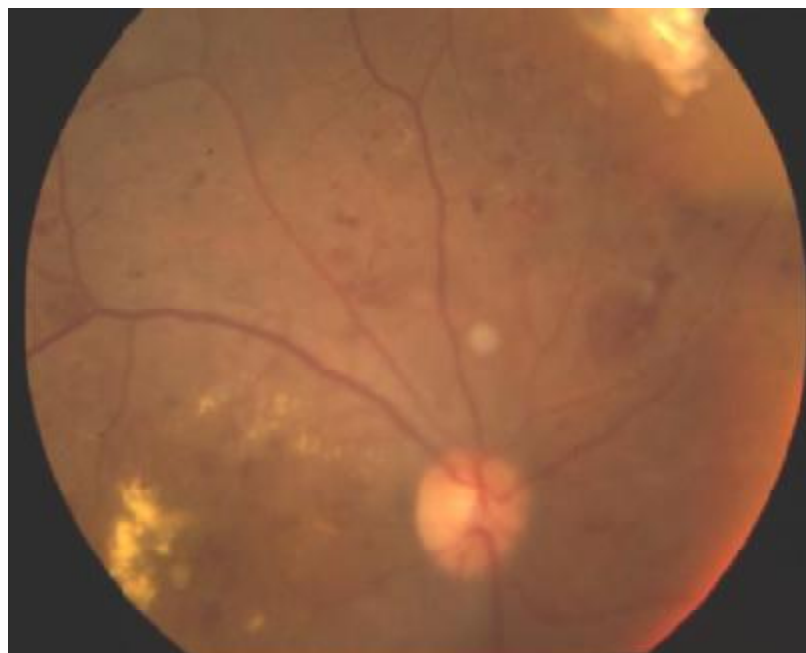
Retina Deviation Map



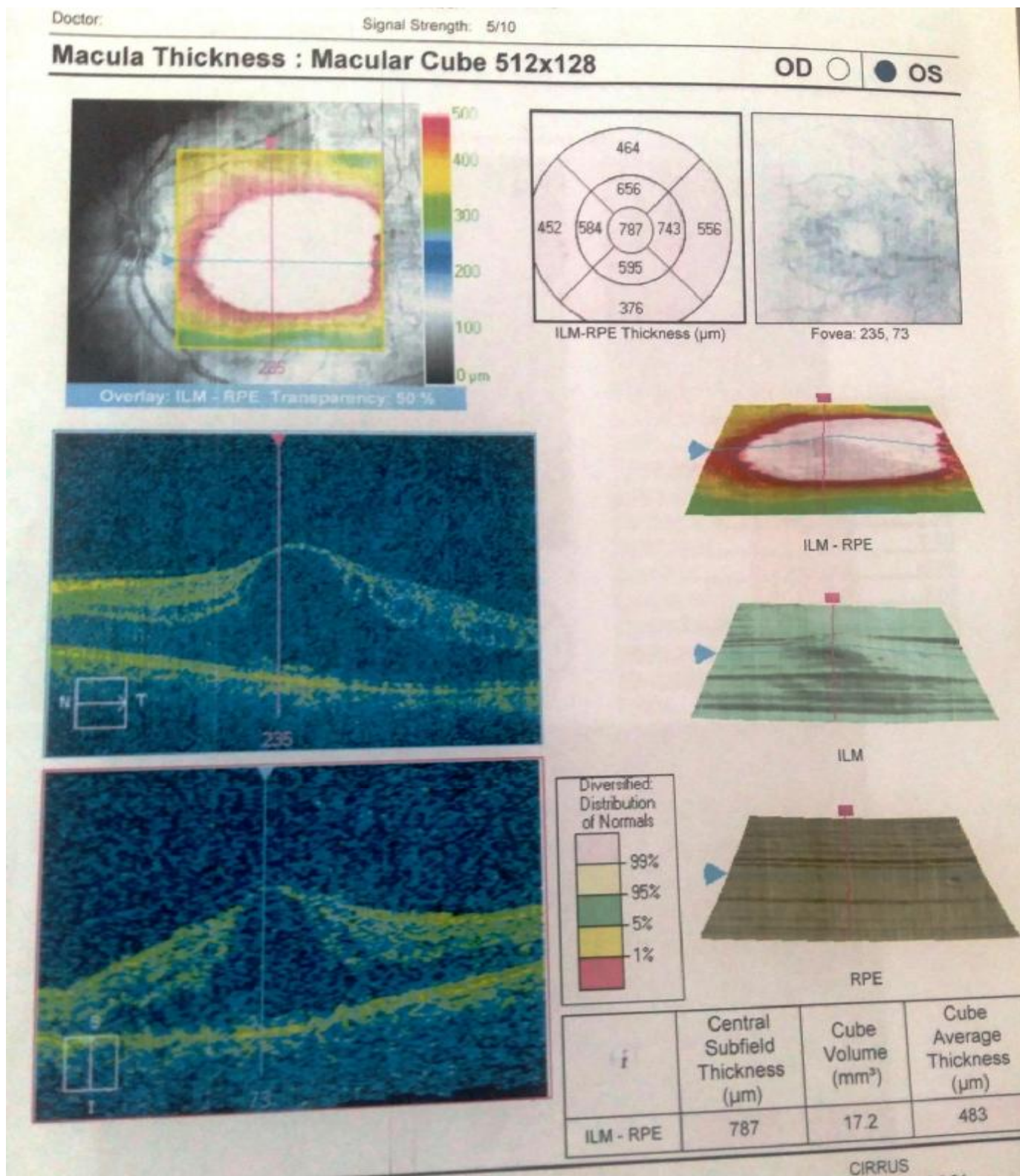
RPE deformation [μm]

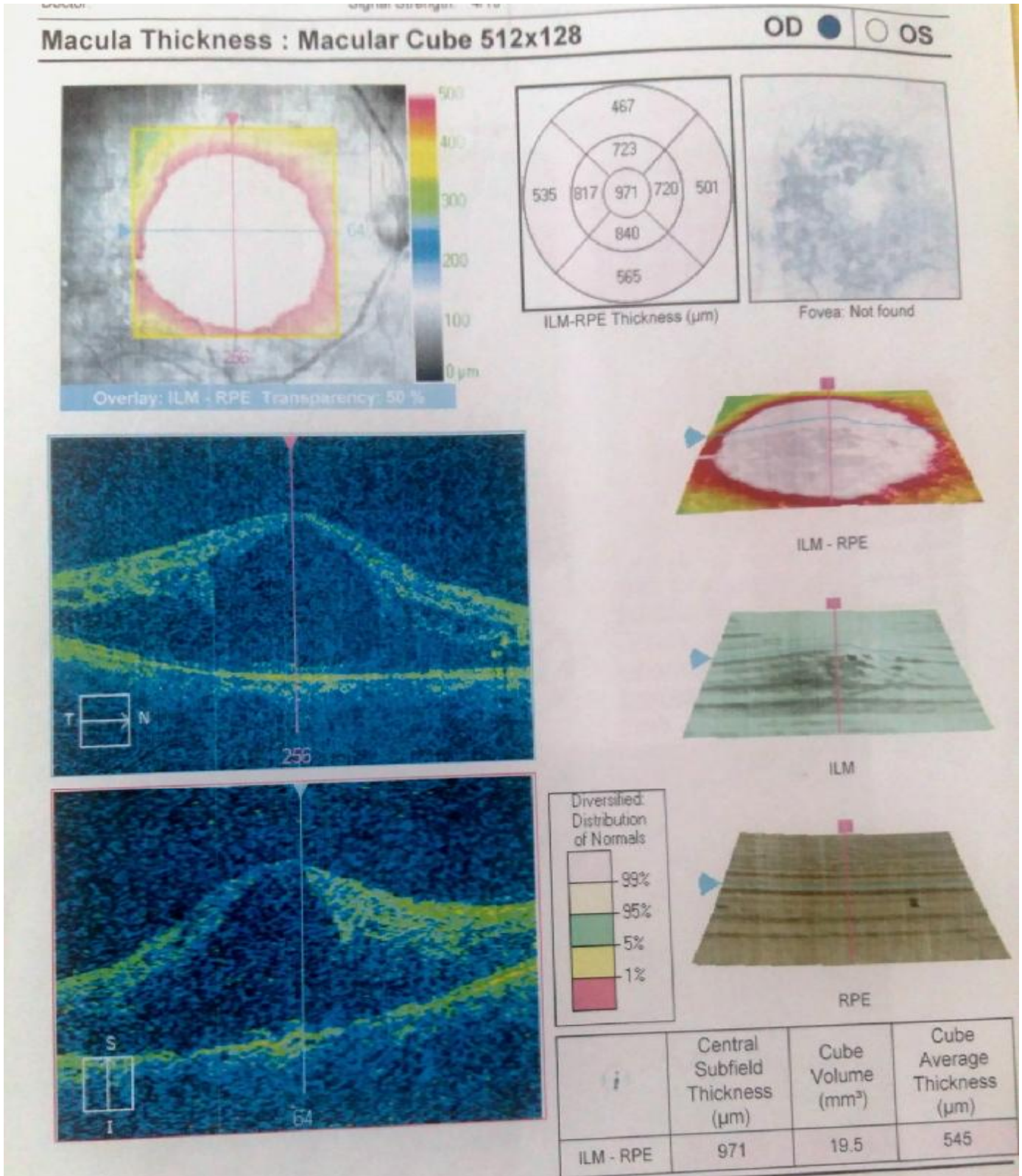


## Patient 3











✓ Dans le suivi de l'œdème maculaire nécessitant un traitement médical :

Grâce aux mesures quantitatives de l'épaisseur rétinienne et du volume rétinien fournies par l'OCT il a été possible de suivre l'évolution des malades avant et après traitement et d'évaluer ainsi l'efficacité des traitements instaurés.

Chez 90 malades, l'œdème maculaire a régressé voire disparu sous traitement (exemple patient 4). L'échec des traitements a été observé chez 10 malades (exemple patient 5) dont l'œdème maculaire n'a pas régressé ou même s'est aggravé malgré les différents traitements (augmentation de l'épaisseur maculaire et du volume rétinien). En suivant l'évolution des mesures d'épaisseur rétinienne et du volume maculaire total, on a pu détecter chez un patient (exemple patient 6) une rechute de son OM qui s'était préalablement amélioré quelques mois après le traitement.

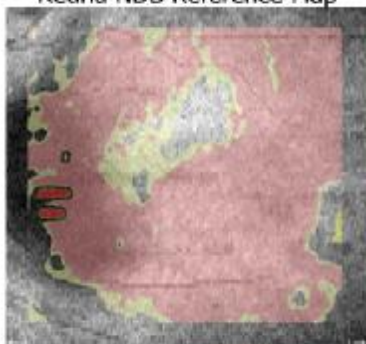
	Âge, sexe, type de diabète, durée l'évolution	acuité visuelle	Rétinographie	OCT avant TTT	Traitement	Acuité visuelle après TTT	OCT après TTT
Patient 4	Femme âgée de 57 ans, il ya 16 ans sous insuline	OG:1/10 OD:2/10	RDP	Ep fov OD :327 Ep fov OG :407	IVT ODG	OG:9/10 OD:8/10	Après 2 IVT Ep fov OD :214 Ep fov OG :226 Après 1 an : Ep fov OD:167 Ep fov OG:144
Patient 5	Homme de 62 ans, DT2 il ya 22 ans	OG:2/10 OD:3/10	RDP modérée	Ep fov OG :308 Ep fov OD:345	2 IVT ODG	OG:CLD à 5m OD:1/10	Ep fov OG:348 après 1 IVT et 524 après 2 IVT Ep fov OD:394 après 1 IVT et 527 après 2 IVT
Patient 6	Femme de 73 ans, DT2 il ya 35 ans	OG:2/10 OD:3/10	RDP sévère	Ep fov OG :407 Ep fov OD:406	IVT ODG	OG:CLD à 5m OD:1/10	Après 2 IVT Ep fov OG:274 Ep fovOD:273 Après 1 an Ep fovOG:527 Ep fovOD:345

## Patient 4 :

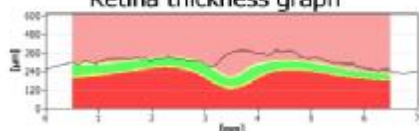
Age: 57

Oeil: R

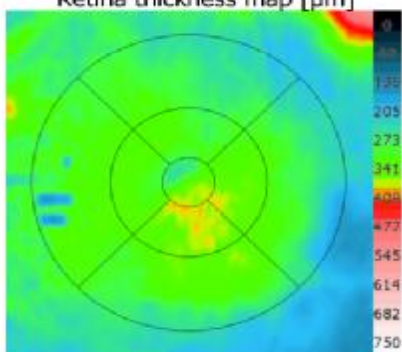
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph

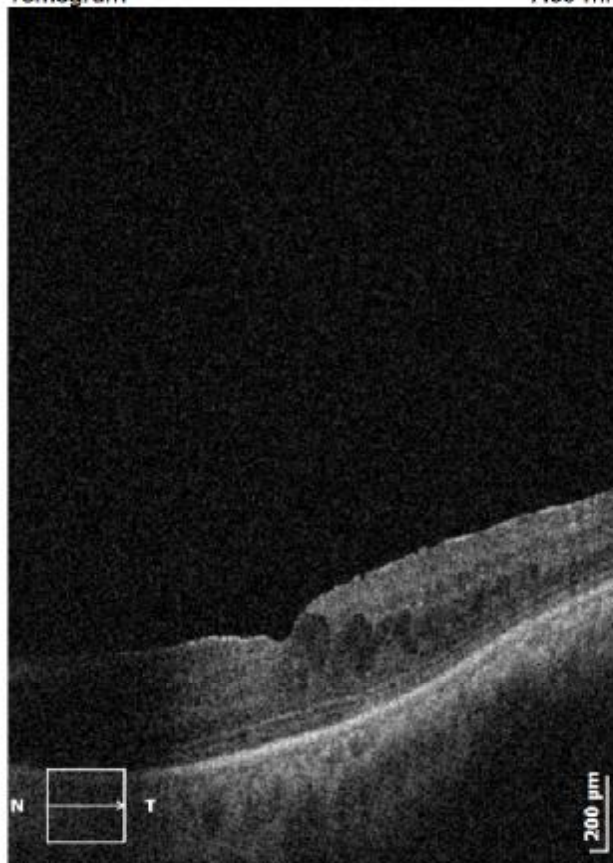


Retina thickness map [μm]



Tomogram

7.00 mm

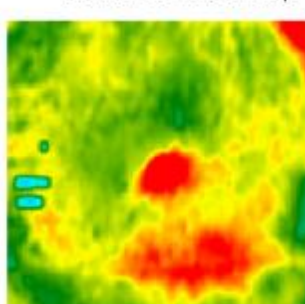


	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	327 μm	13.88 mm <sup>3</sup>	283 μm

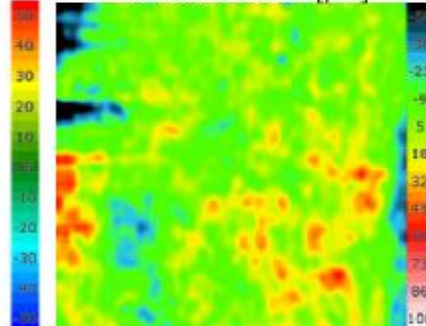
ETDRS



Retina Deviation Map



RPE deformation [μm]

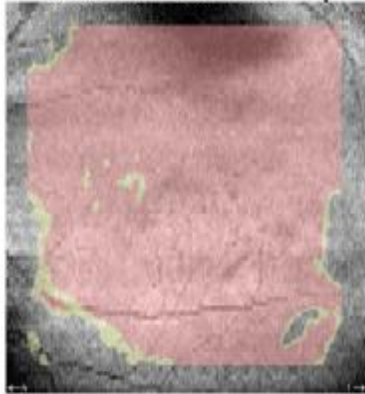


Age: **57**

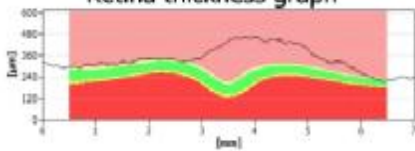
Oeil:

**L**

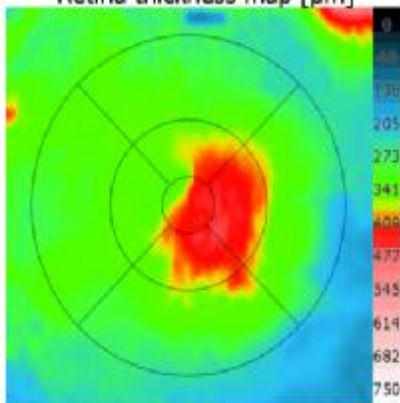
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph

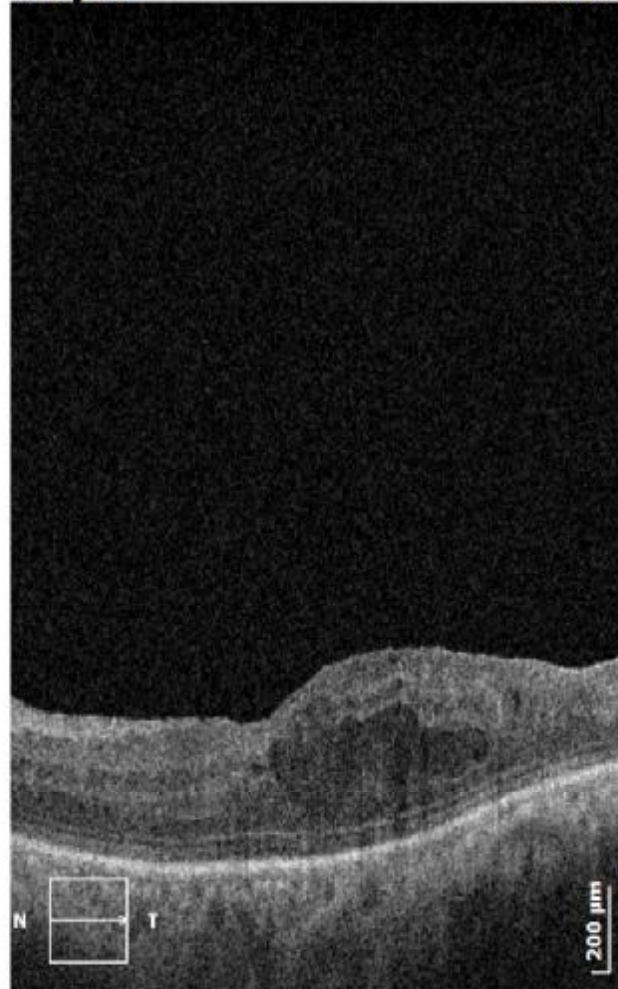


Retina thickness map [μm]



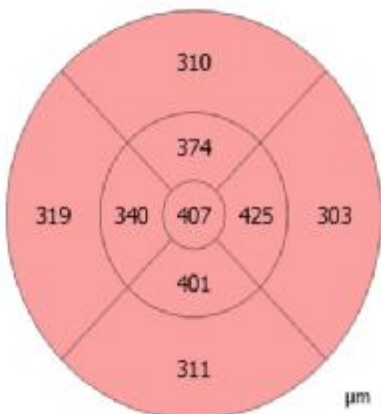
Tomogram

7.00 mm



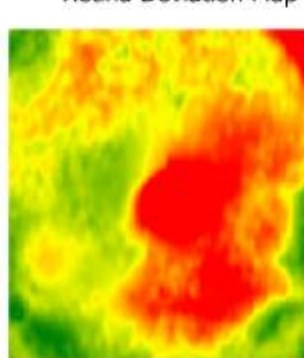
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	407 μm	14.85 mm <sup>3</sup>	303 μm

ETDRS

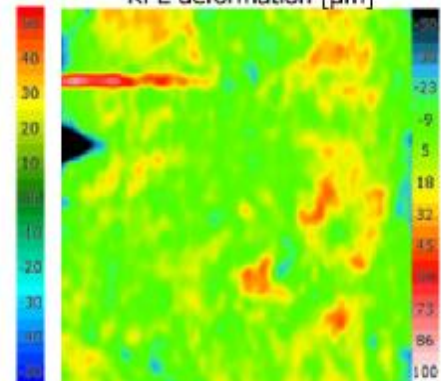


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



RPE deformation [μm]





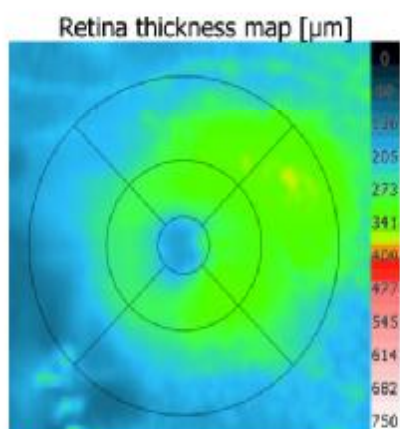
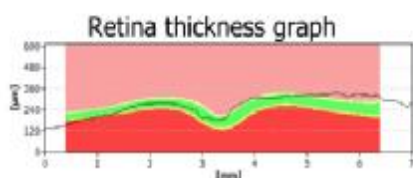
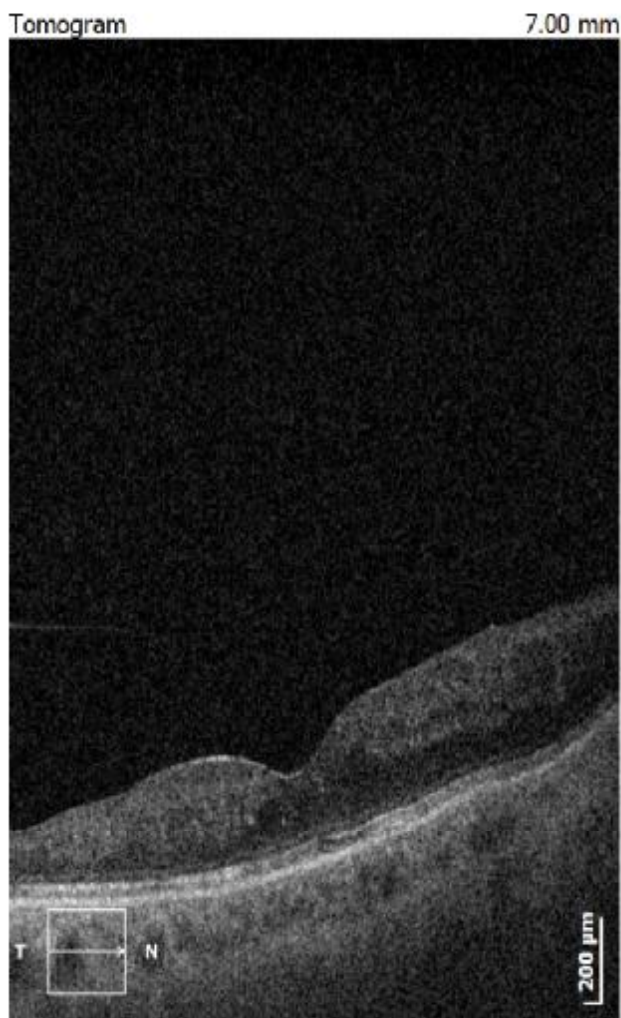
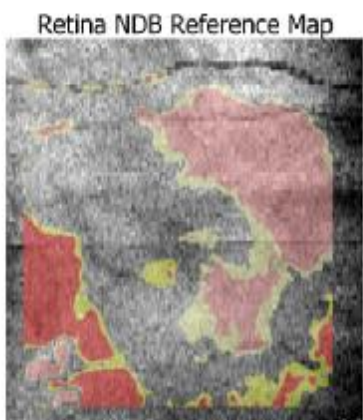
Après 2 IVT :

Age:

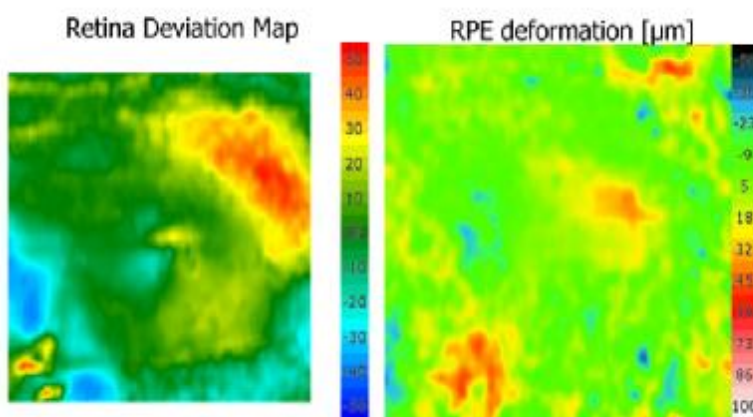
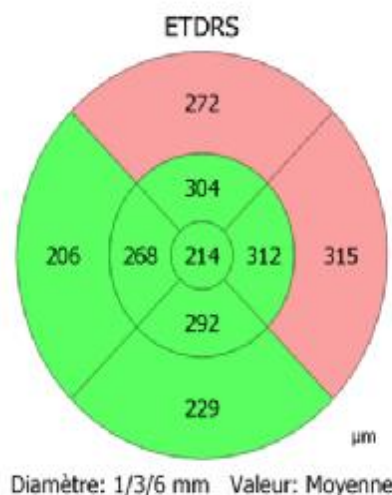
57

Oeil:

R



	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	214 µm	11.84 mm <sup>3</sup>	242 µm



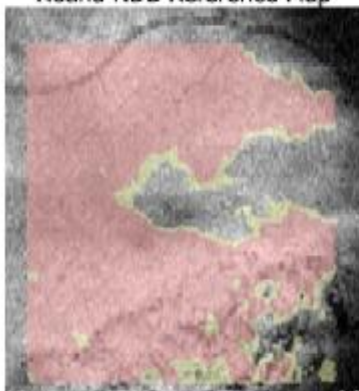
Age:

57

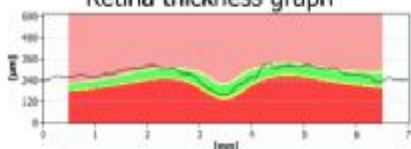
Oeil:

L

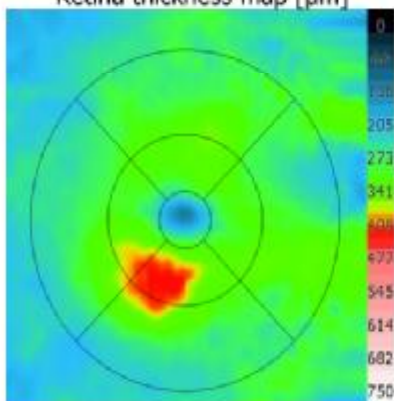
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph

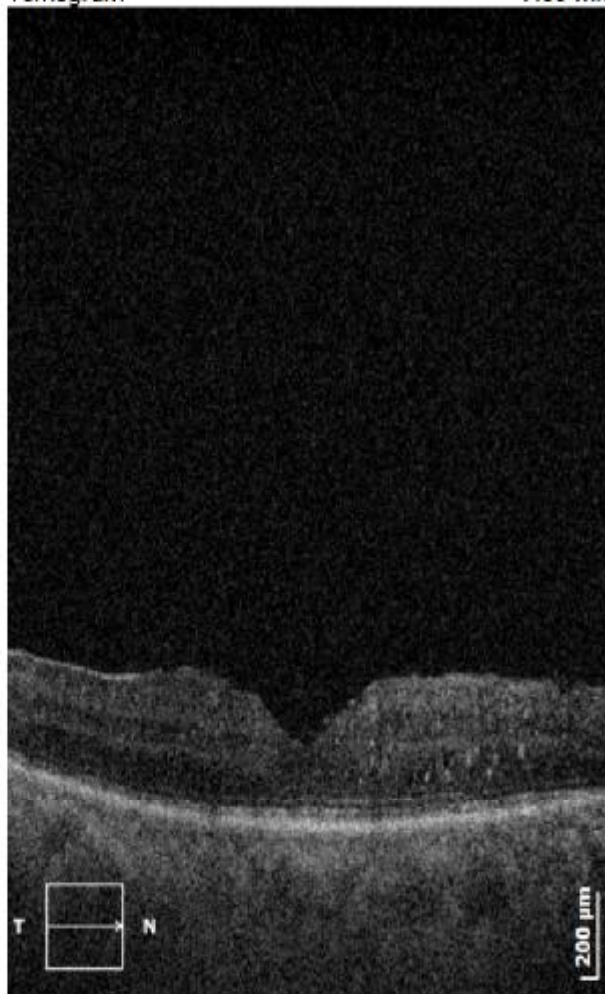


Retina thickness map [μm]



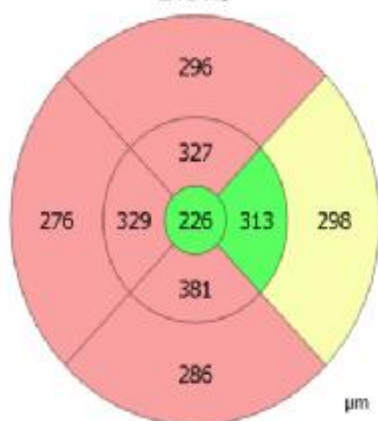
Tomogram

7.00 mm



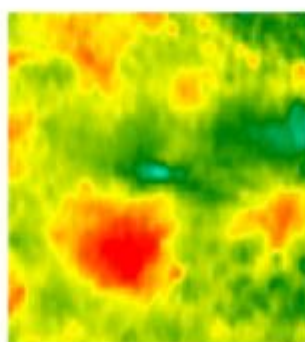
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	226 μm	13.72 mm <sup>3</sup>	280 μm

ETDRS

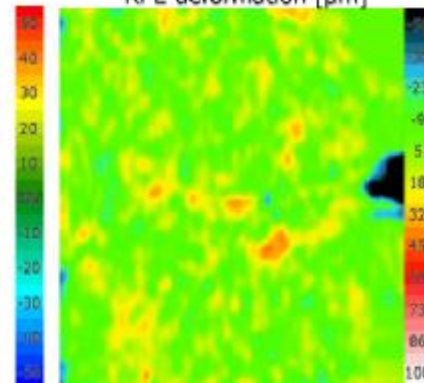


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



RPE deformation [μm]





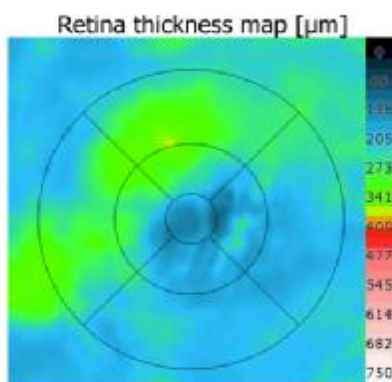
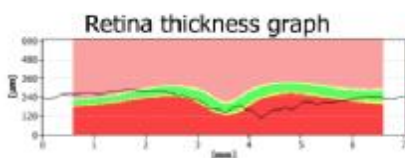
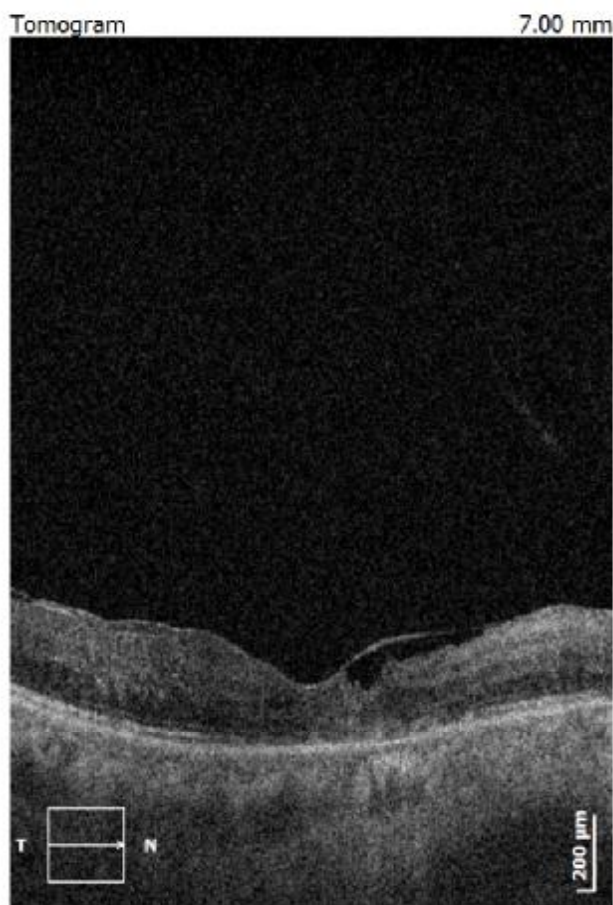
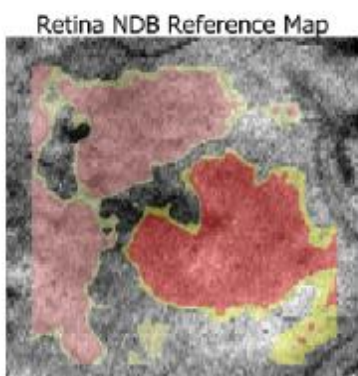
Après de 1 an traitement :

Age:

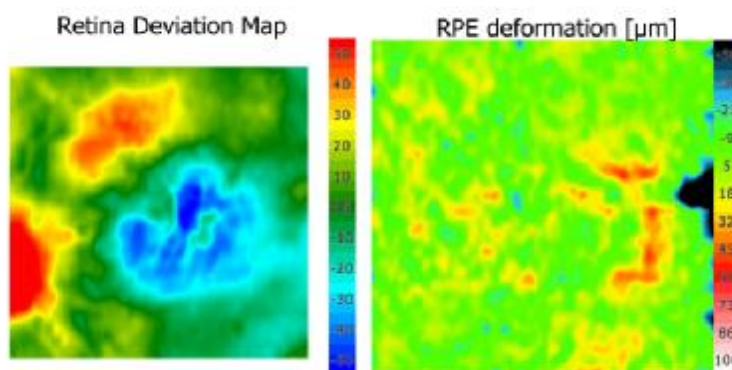
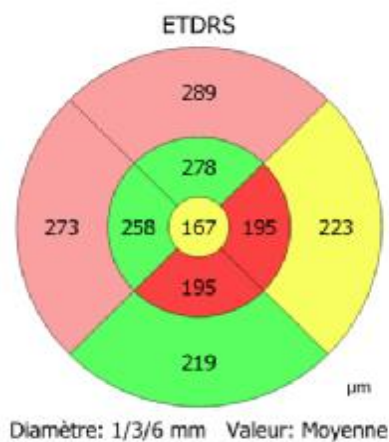
57

Oeil:

R



	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	167 µm	11.77 mm <sup>3</sup>	240 µm

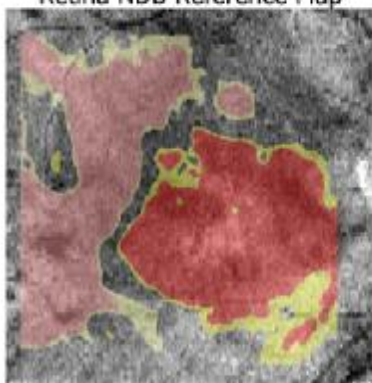


Age:

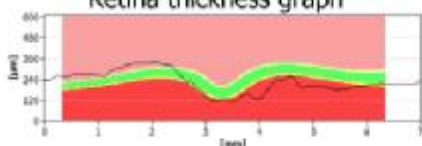
57

Oeil: L

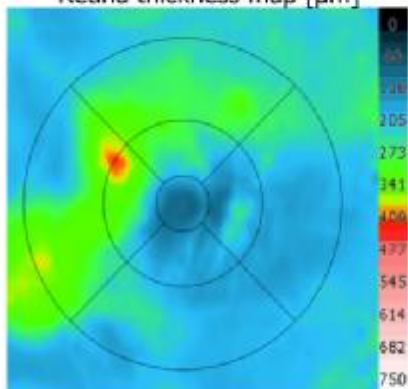
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph

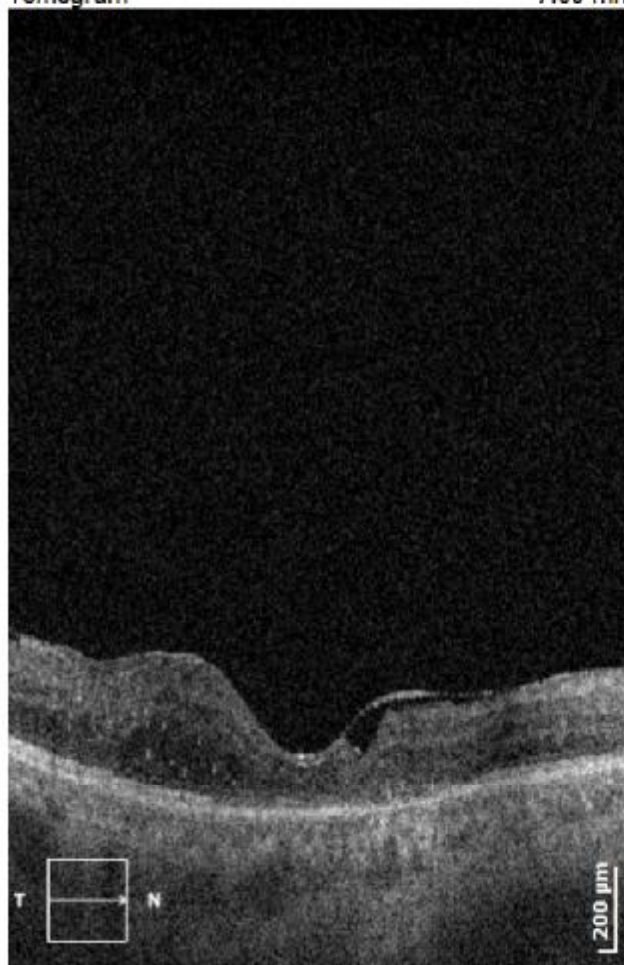


Retina thickness map [µm]



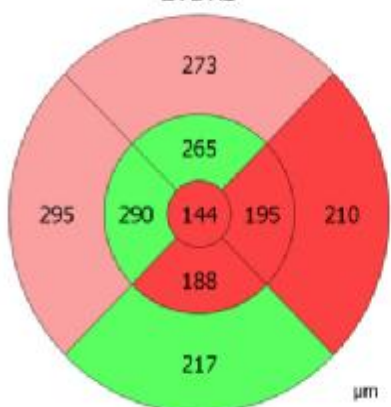
Tomogram

7.00 mm



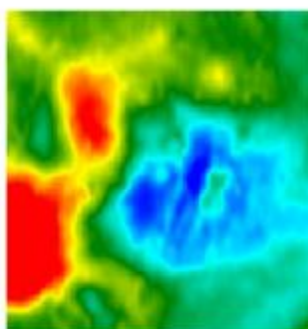
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	144 µm	11.68 mm <sup>3</sup>	238 µm

ETDRS

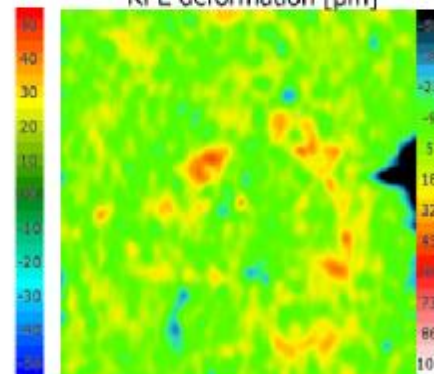


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



RPE deformation [µm]



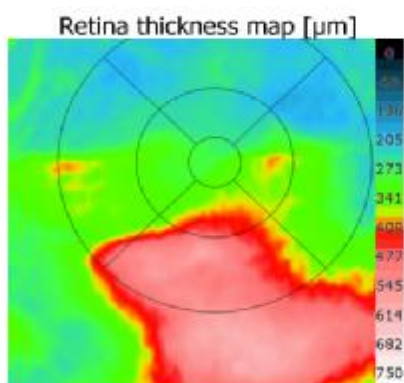
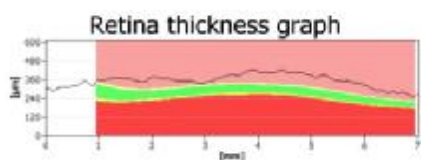
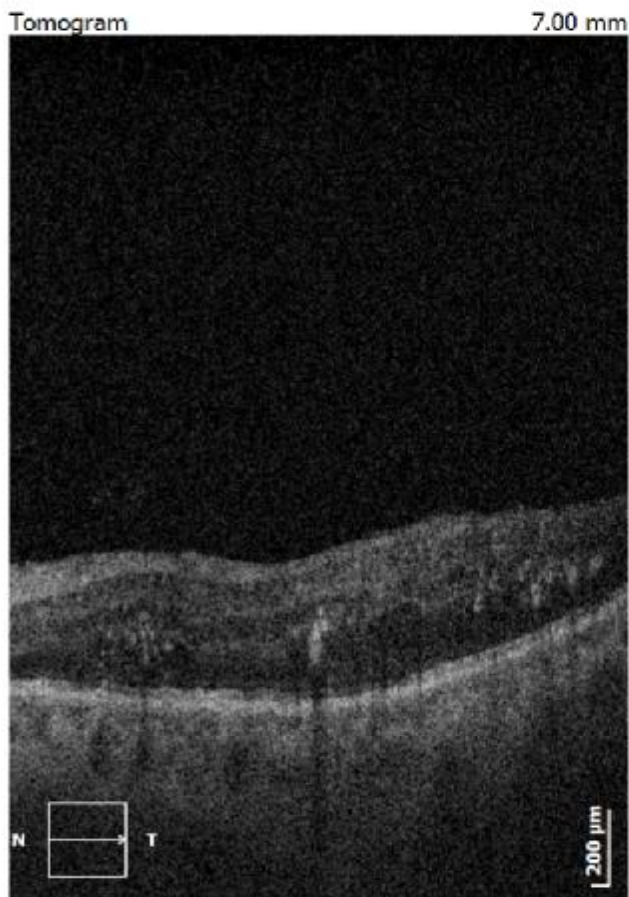
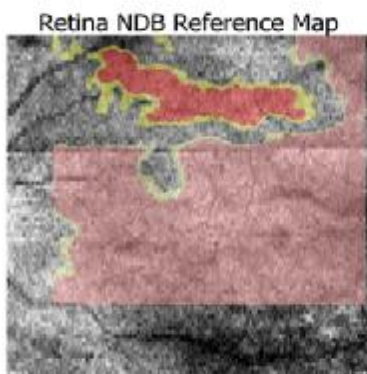


## Patient 5 :

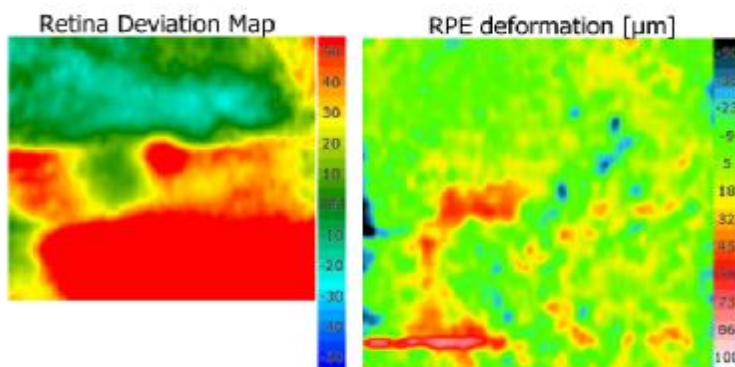
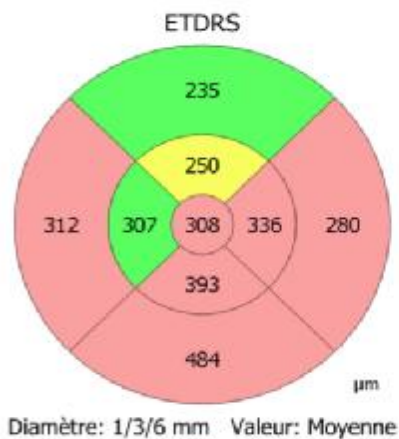
OCT avant le traitement :

Age: 62

Oeil: L



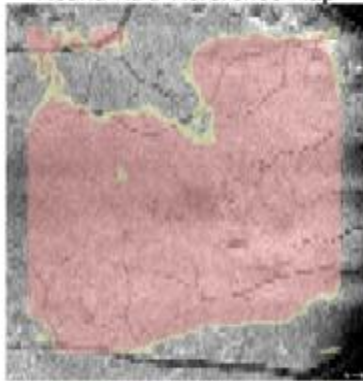
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	308 µm	17.06 mm <sup>3</sup>	348 µm



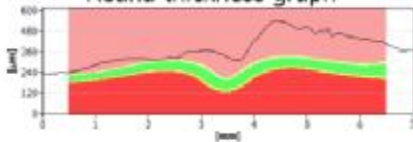
Age: **62**

Oeil: **R**

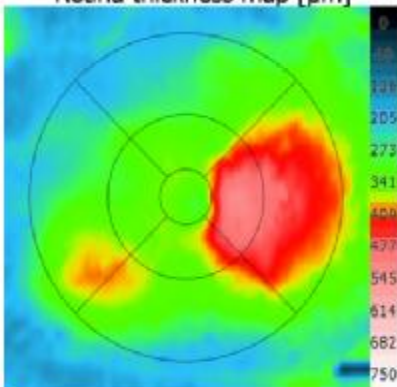
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph



Retina thickness map [µm]



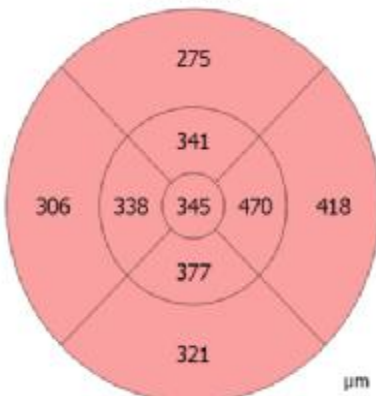
Tomogram

7.00 mm



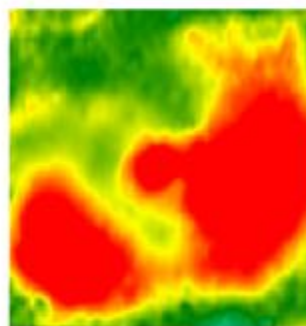
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	345 µm	14.94 mm <sup>3</sup>	305 µm

ETDRS

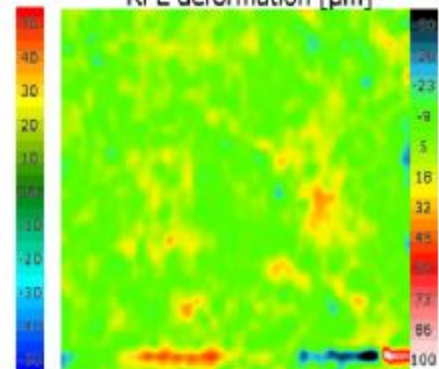


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



RPE deformation [µm]





OCT après deux IVT :

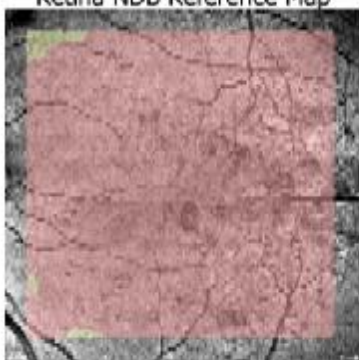
Age:

62

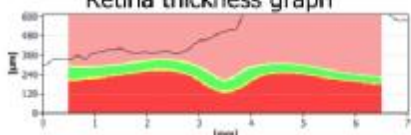
Oeil:

L

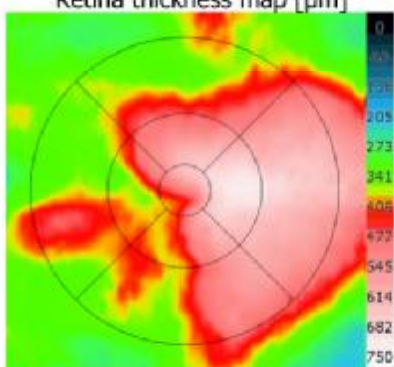
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph

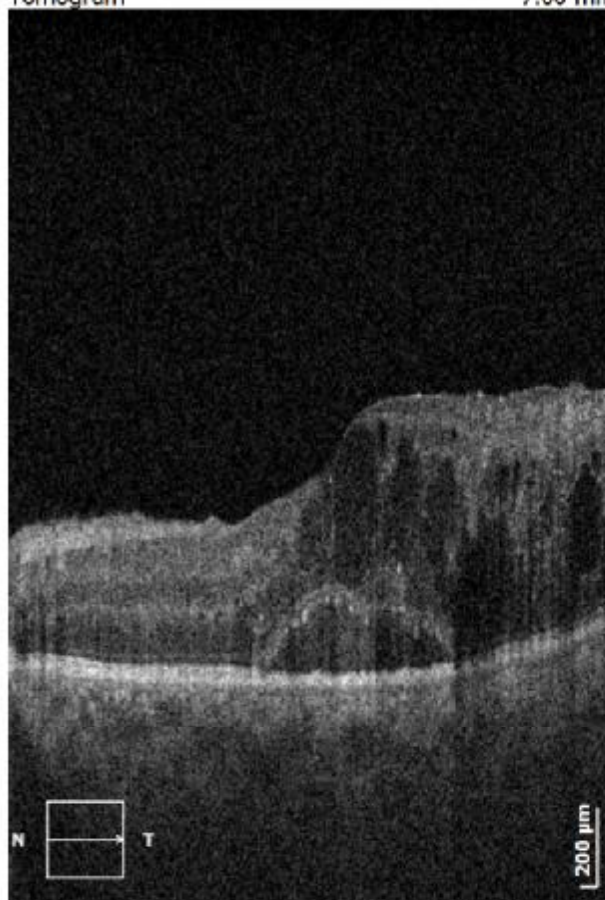


Retina thickness map [µm]



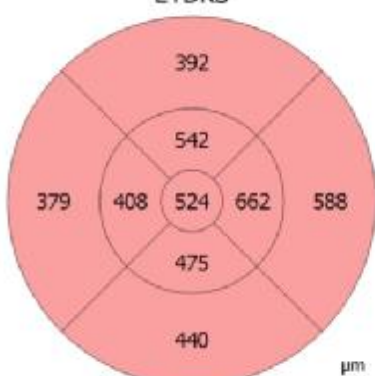
Tomogram

7.00 mm



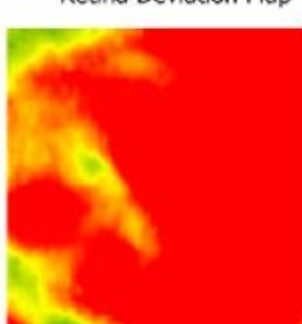
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	524 µm	20.72 mm <sup>3</sup>	423 µm

ETDRS

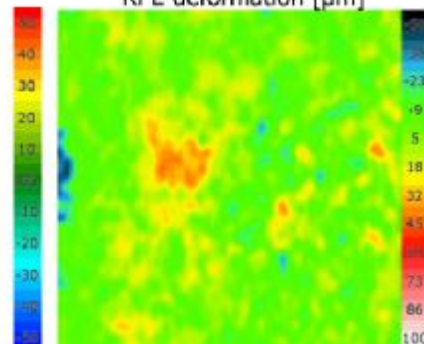


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



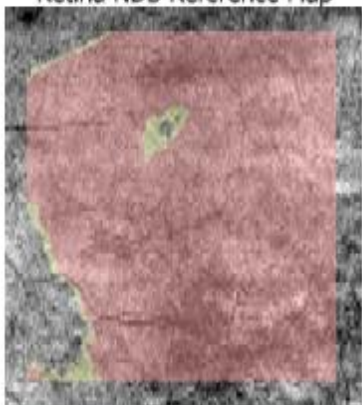
RPE deformation [µm]



Age: **62**

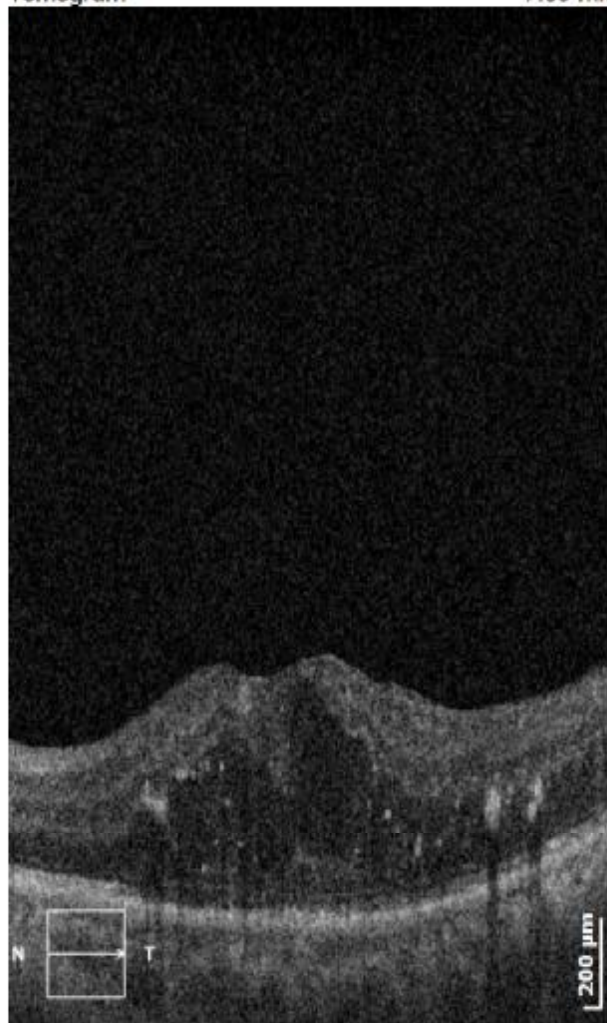
Oeil: **R**

Retina NDB Reference Map

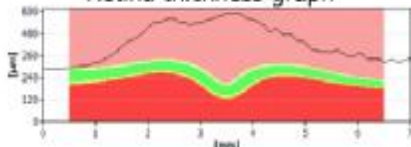


Tomogram

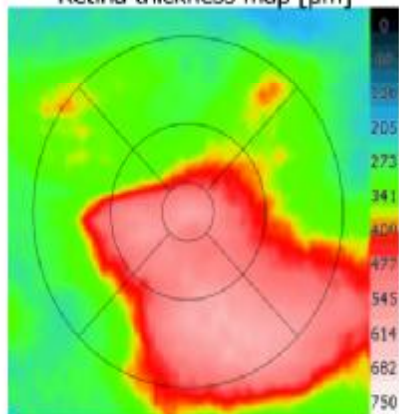
7.00 mm



Retina thickness graph

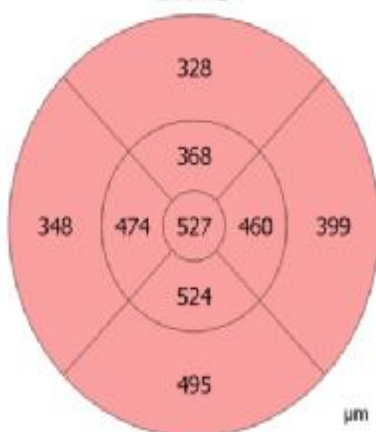


Retina thickness map [µm]



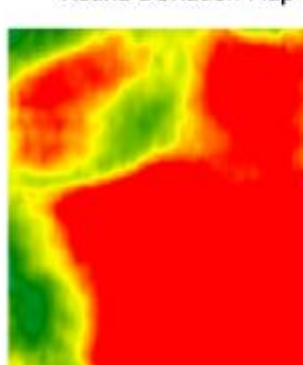
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	527 µm	18.29 mm <sup>3</sup>	373 µm

ETDRS

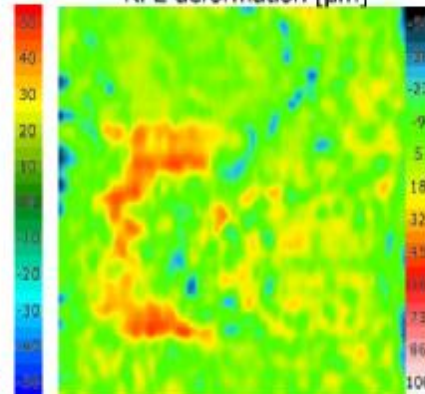


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



RPE deformation [µm]



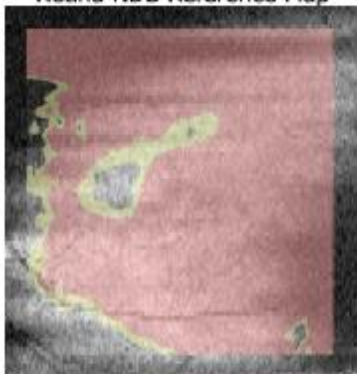


# Patient 6

Age: **73**

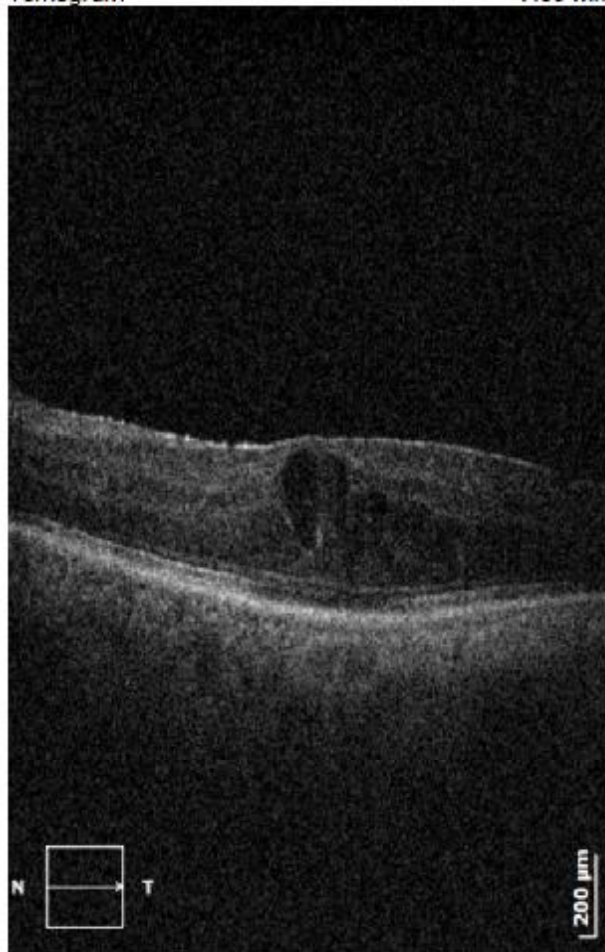
Oeil: **R**

Retina NDB Reference Map

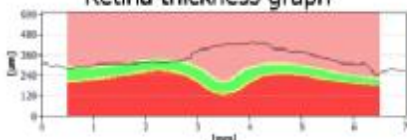


Tomogram

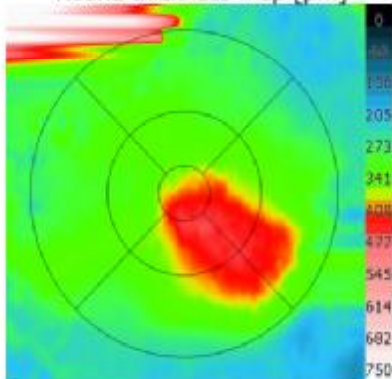
7.00 mm



Retina thickness graph

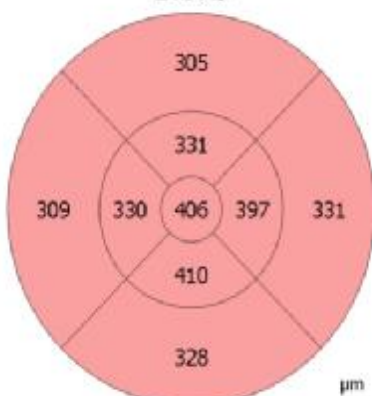


Retina thickness map [μm]



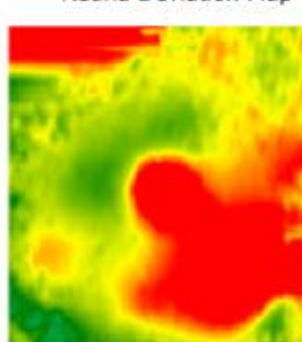
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	406 μm	15.70 mm <sup>3</sup>	320 μm

ETDRS

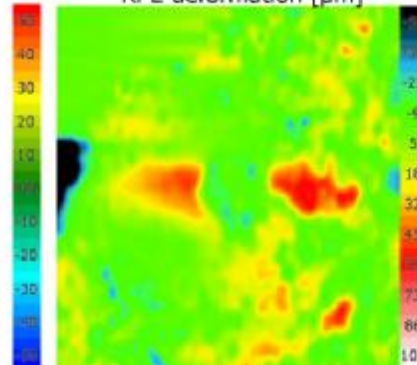


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



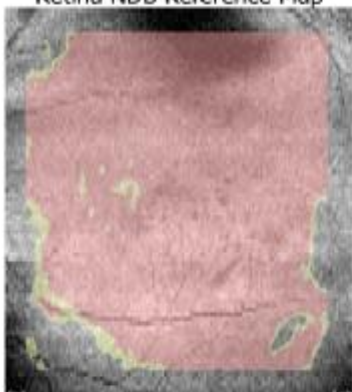
RPE deformation [μm]



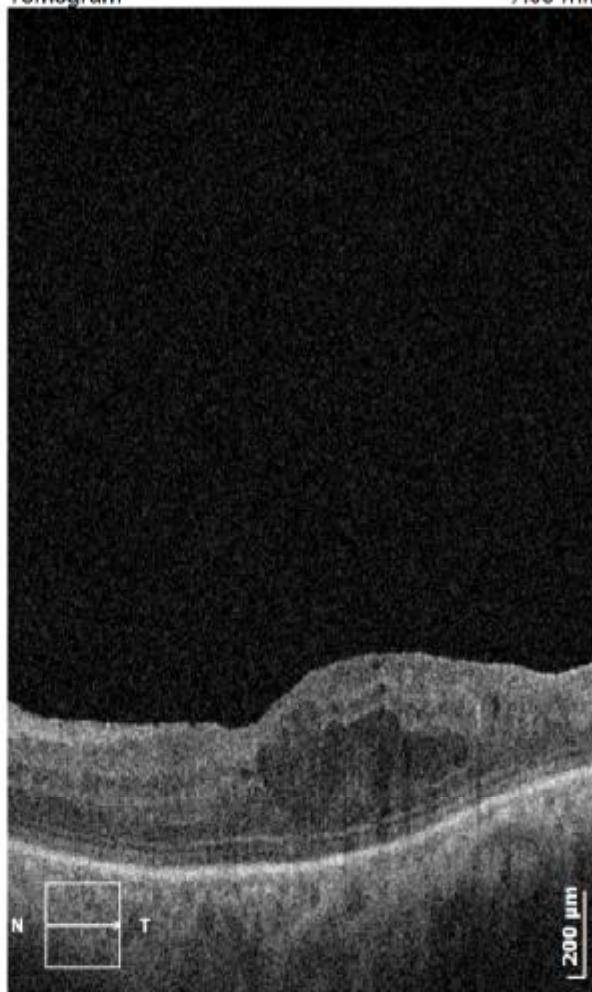
Age: 73

Oeil: L

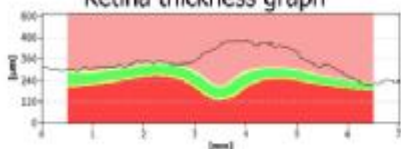
Retina NDB Reference Map



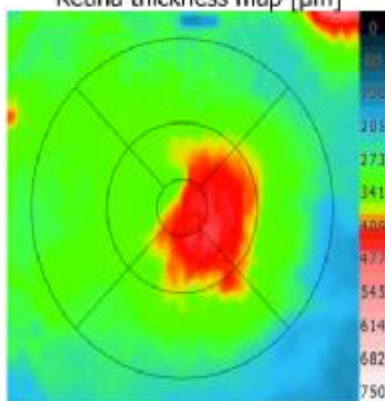
Tomogram 7.00 mm



Retina thickness graph

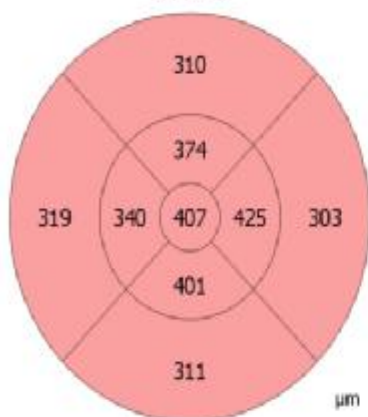


Retina thickness map [µm]



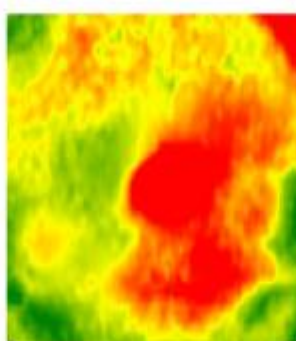
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	407 µm	14.85 mm <sup>3</sup>	303 µm

ETDRS

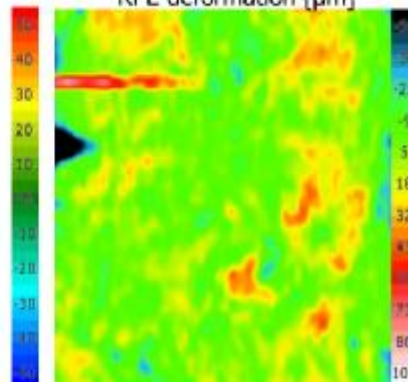


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



RPE deformation [µm]

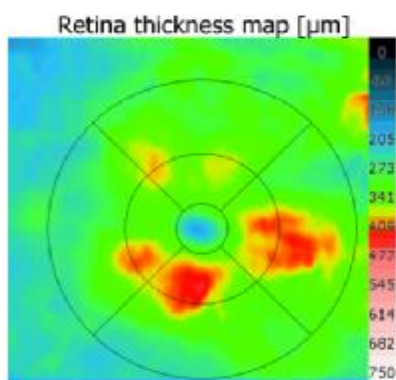
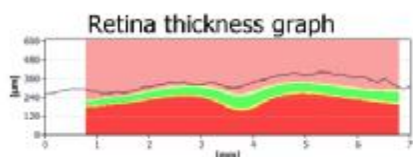
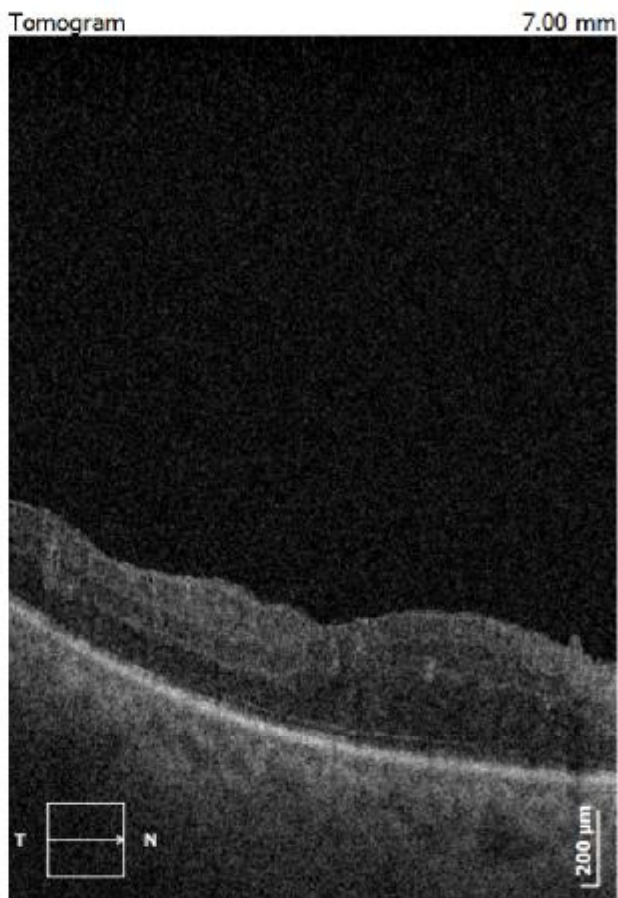
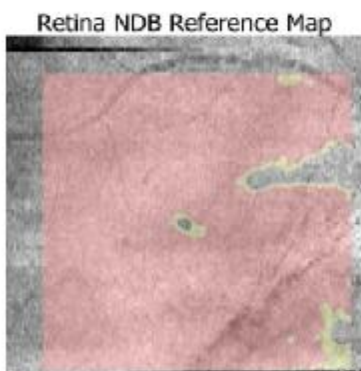




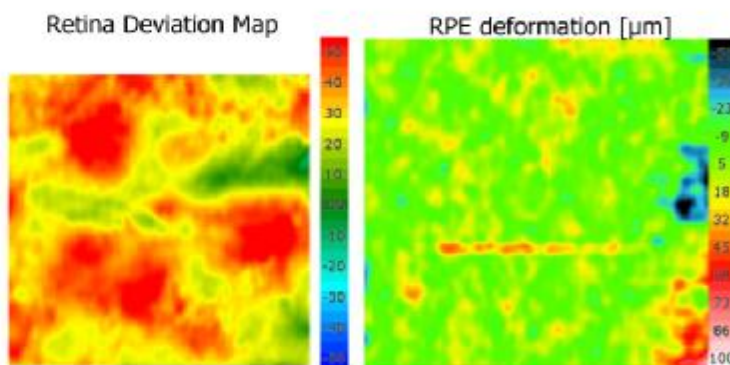
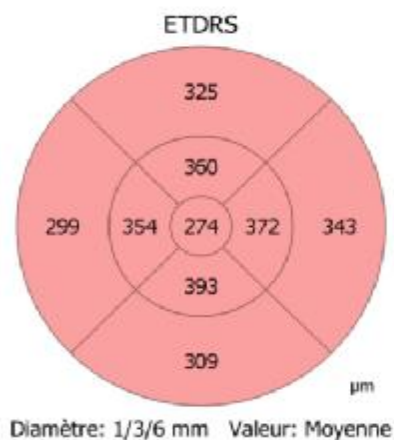
Après 2 IVT :

Age: 73

Oeil: L



	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	274 µm	14.93 mm <sup>3</sup>	305 µm



Age: 73

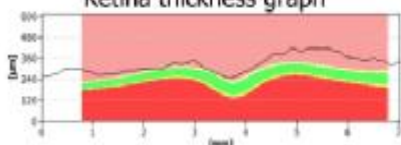
Oeil:

R

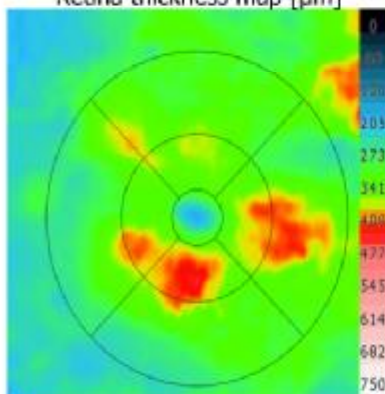
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph

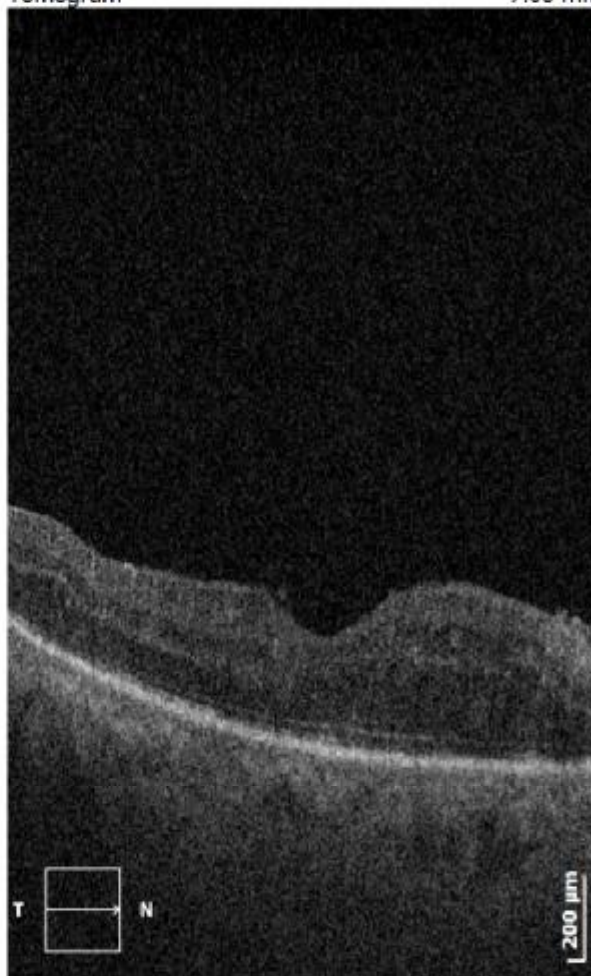


Retina thickness map [µm]



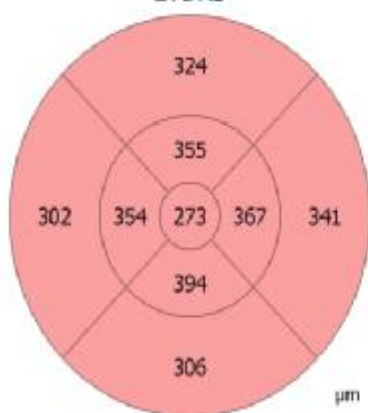
Tomogram

7.00 mm



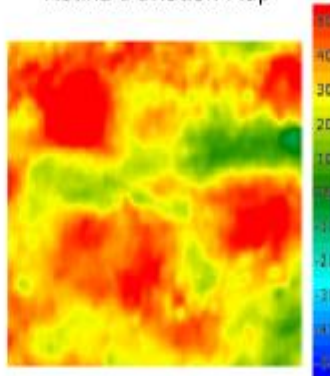
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	273 µm	15.06 mm <sup>3</sup>	307 µm

ETDRS

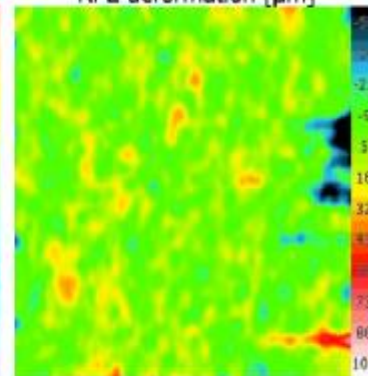


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



RPE deformation [µm]





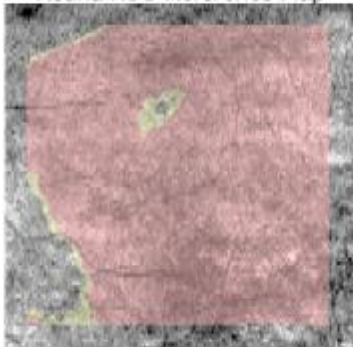
Après 1 an :

Age: **73**

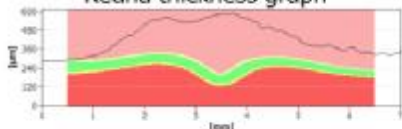
Oeil: **L**

**L**

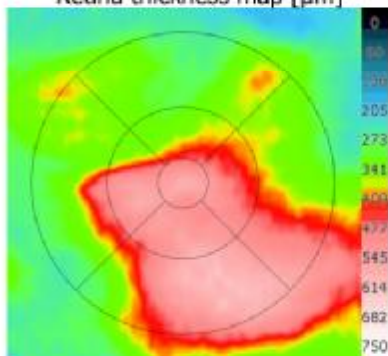
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph

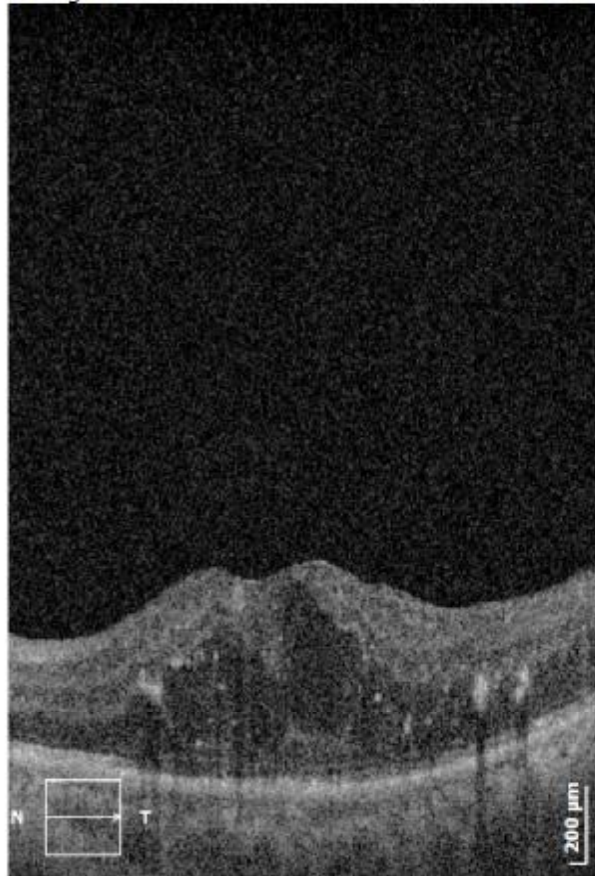


Retina thickness map [μm]



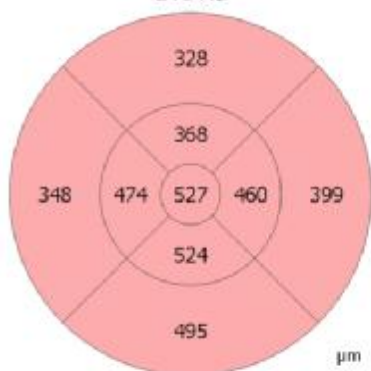
Tomogram

7.00 mm



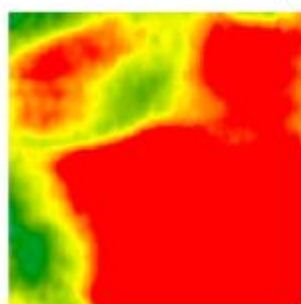
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	527 μm	18.29 mm <sup>3</sup>	373 μm

ETDRS

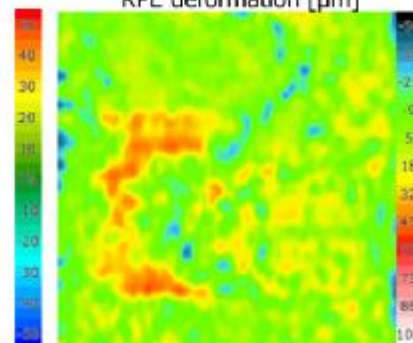


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



RPE deformation [μm]



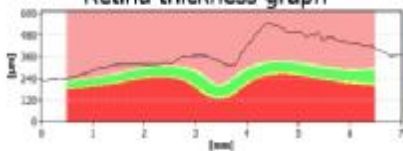
Age: 73

Oeil: R

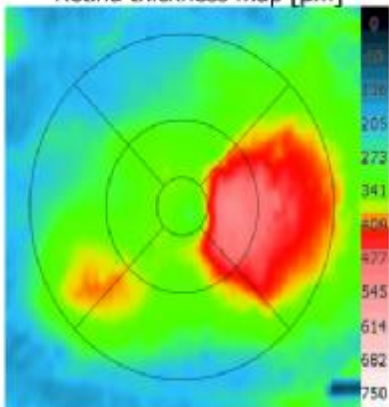
Retina NDB Reference Map



Retina thickness graph



Retina thickness map [µm]



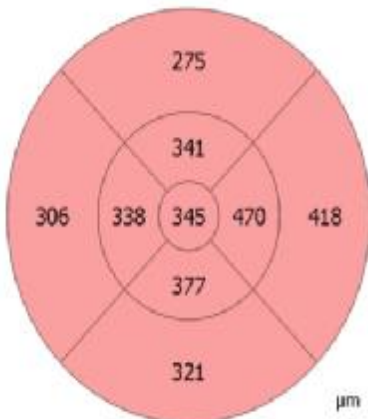
Tomogram

7.00 mm



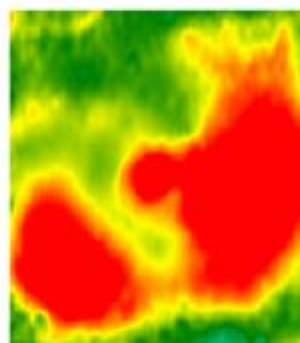
	Champ d'épaisseur central	Total volume	Total average thickness
ILM - IS/OS	345 µm	14.94 mm <sup>3</sup>	305 µm

ETDRS

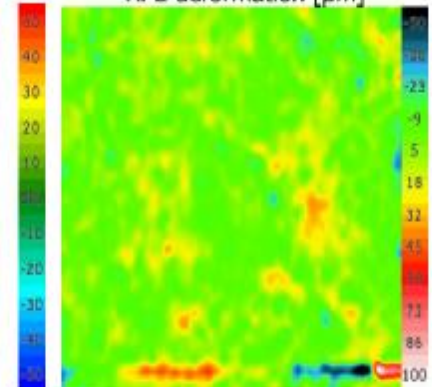


Diamètre: 1/3/6 mm Valeur: Moyenne

Retina Deviation Map



RPE deformation [µm]



✓ Dans le diagnostic et le suivi de l'œdème maculaire tractionnel nécessitant un traitement chirurgical

l'OCT a identifié un syndrome de traction vitréomaculaire, qui se traduit par une hyaloïde épaissie, très hyper réfléchive, tendue avec une attache résiduelle au sommet de la fovéa dont le soulèvement prend l'aspect d'un « toit de pagode » ( patient 7). L'identification de ce syndrome permet de poser l'indication thérapeutique adéquate, à savoir la vitrectomie postérieure.

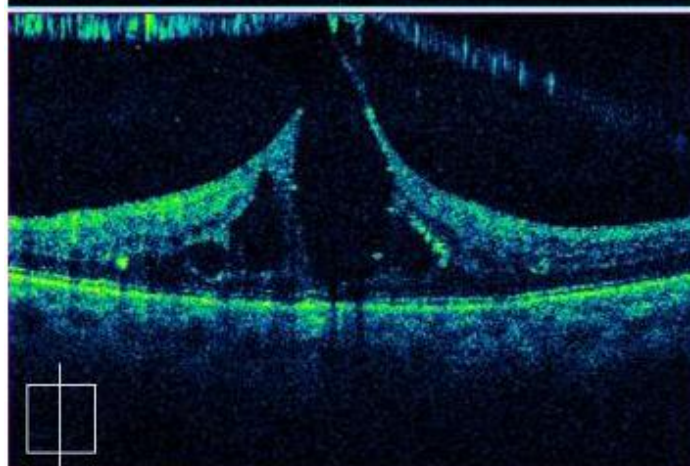
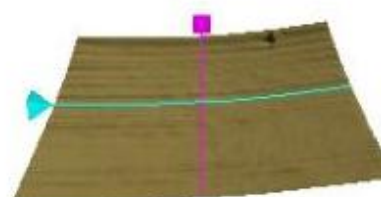
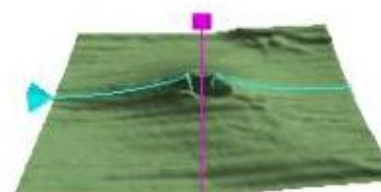
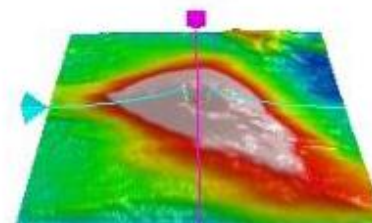
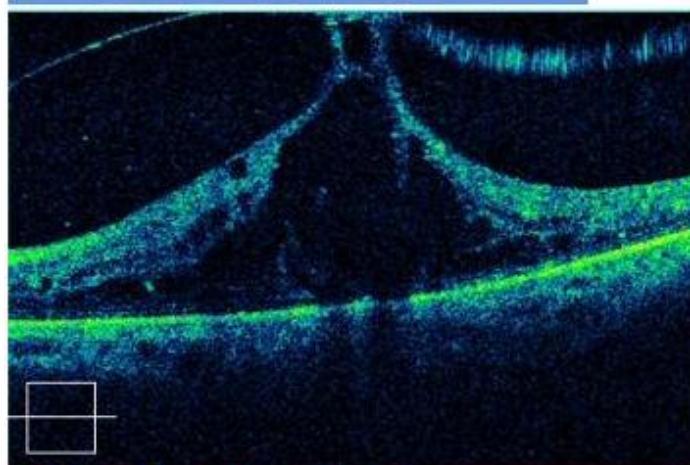
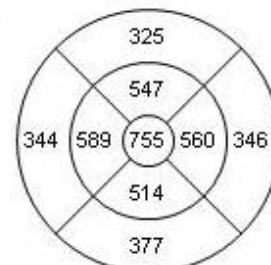
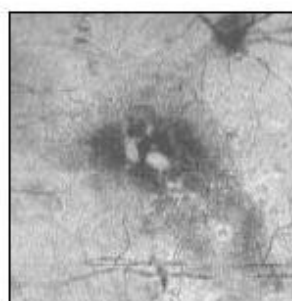
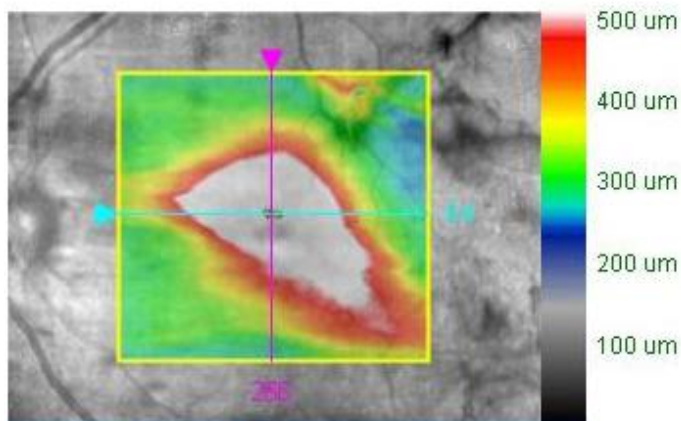
	Âge, sexe, type de diabète, durée l'évolution	Acuité visuelle	Rétinographie	OCT avant le traitement	Traitement
Patient 7	Homme de 69 ans, DT2 il ya 12 ans sous insuline	OG :cld à 3m OD :2/10	RDNP MODERE	OG : OM sévère + TVM. Ep fov : 755 OD : OM + schisis vitréomaculaire Ep fov: 433	Vitrectomie postérieur



## Patient 7 :

### Macular Thickness: Macular Cube 512x128

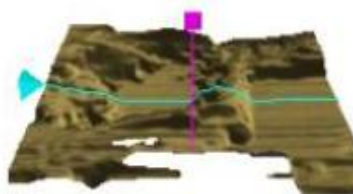
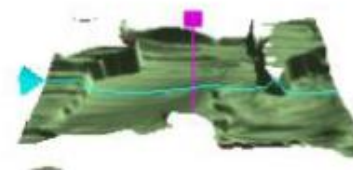
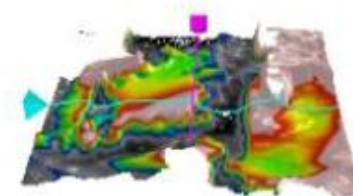
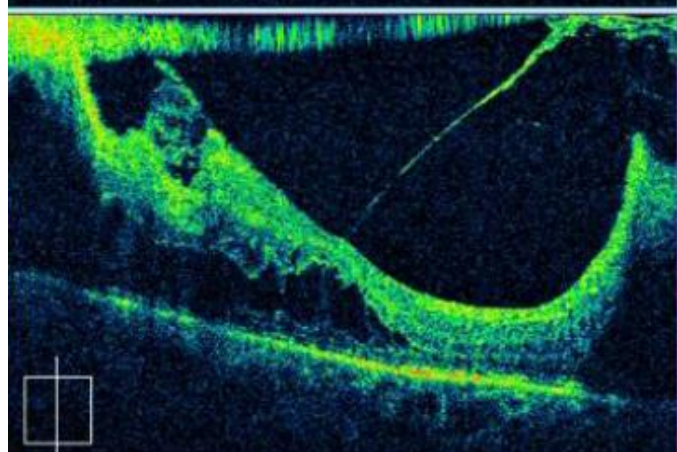
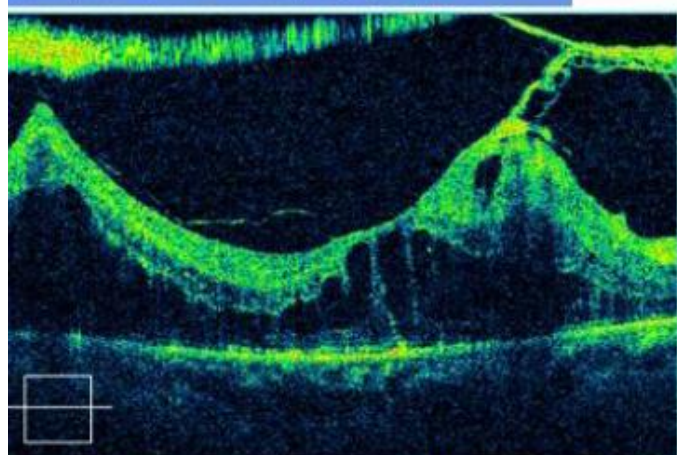
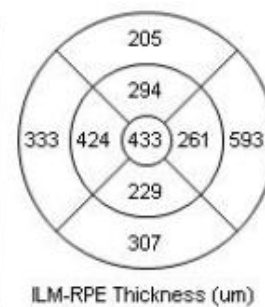
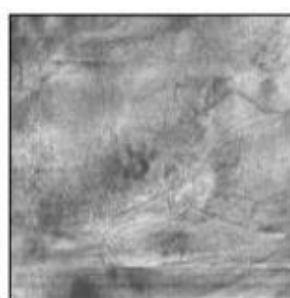
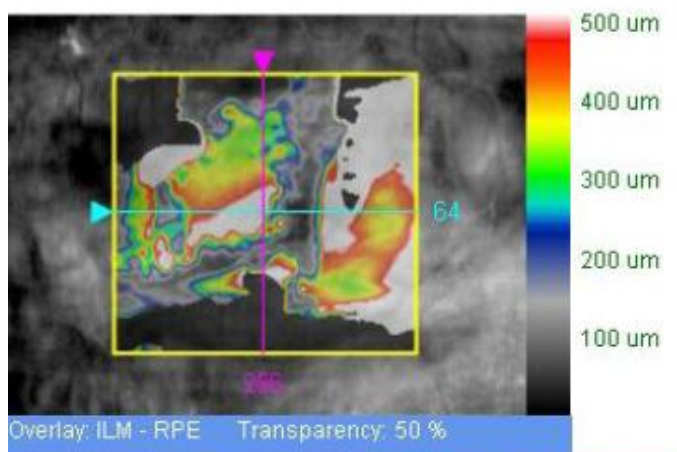
OD   OS



	Central Subfield Thickness um	Volume mm3	Average Thickness um
ILM - RPE	755	13.9	385

### Macular Thickness: Macular Cube 512x128

OD ● OS ○



	Central Subfield Thickness um	Volume mm3	Average Thickness um
ILM - RPE	433	10.5	375

On note une amélioration spectaculaire de l'épaisseur maculaire après le traitement, la moyenne de EMC est comprise entre 167-289(diagramme 14), avant le traitement était entre 301- 512(diagramme 13).

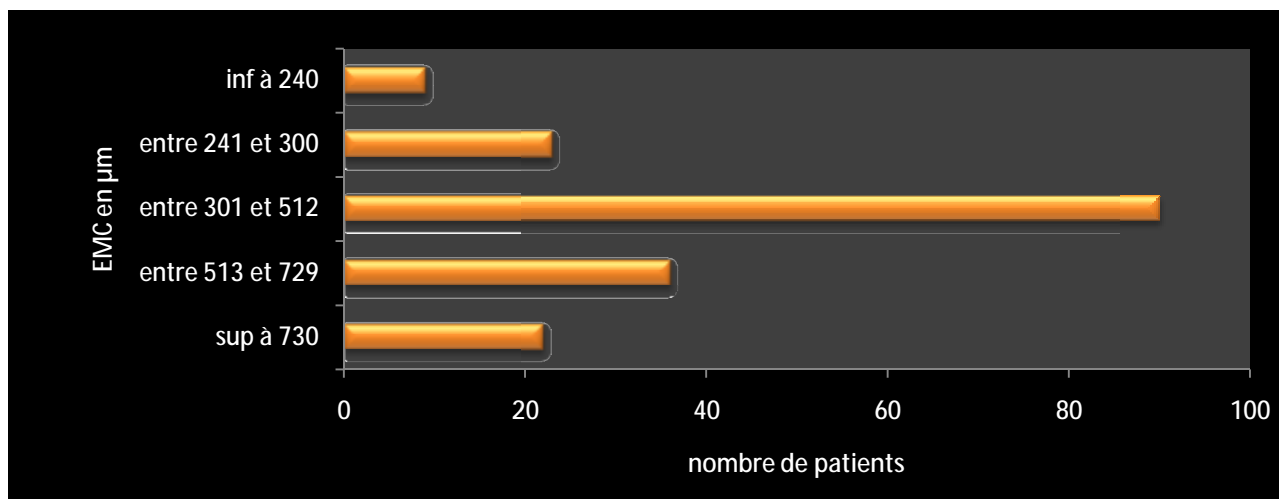


Diagramme13: l'épaisseur maculaire central chez nos patients avant le traitement

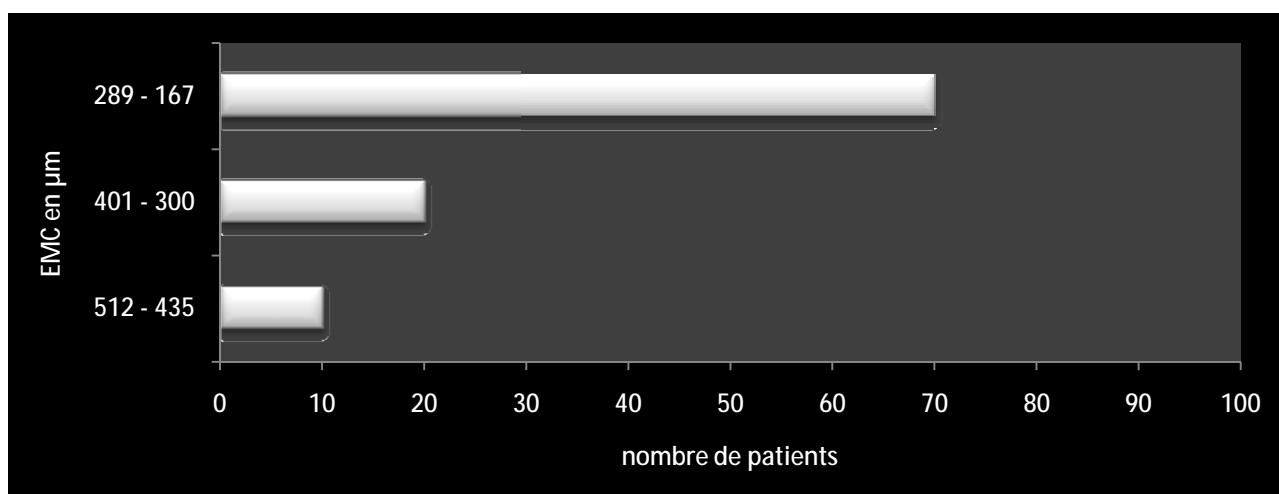


Diagramme14: l'épaisseur maculaire central chez nos patients après le traitement

# DISCUSSION



L'œdème maculaire diabétique a été défini comme un épaissement maculaire diffus ou focal, avec ou sans exsudats durs qui peuvent être compliqués par la formation d'espaces cystoïdes intraréectoraux, constitue une des premières causes de mal voyance en occident, par le biais de l'atteinte rétinienne diabétique.

L'OCT permet d'obtenir de véritables coupes quasi histologiques de la rétine. De par sa fiabilité, ses caractères de reproductibilité et d'innocuité, l'OCT constitue un moyen de choix dans le dépistage d'un œdème infraclinique le diagnostic positif et de certaines pathologies qui y sont associées comme le syndrome de traction vitréomaculaire ainsi que dans le traitement et le suivi de l'OMD.

## I. LES FACTEURS DE RISQUES DE L'OMD.

La plupart des auteurs rapportent que les facteurs de risques les plus importants qui s'associent au développement de l'OMD sont la longue durée du diabète et le mauvais équilibre glycémique.

Klein et al [146], ont noté une corrélation significative entre l'incidence de l'œdème maculaire et la durée de l'évolution du diabète ( $p \ll 0,001$ ). Cette incidence était de 18,2 % après 15 à 19 ans d'évolution du diabète. En revanche, aucun cas d'œdème maculaire n'a été noté quand la durée d'évolution du diabète était inférieure à 3 ans. Le mauvais contrôle de la glycémie par 3,6 et le traitement insulinique d'un diabète non insulino-dépendant par 2,8.

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

Dans notre étude La durée moyenne d'évolution du diabète était de 22 ans, et la moyenne HbA1C est de  $10,8 \pm 4,0$  % chez les DT1 et 7 patients présentaient un

diabète type I, la moyenne HbA1C est de 6,5% ( $\pm 1,4$ ) ce qui explique la baisse importante d'acuité visuelle (meilleure AV corrigée de 8/10 jusqu'à cld à 3m).

Dans notre série, l'incidence de l'OMD était plus élevée chez les patients diabétiques d'âge avancé ( $\geq 55$  ans) par rapport à ceux d'âge inférieur avec une différence statistique significative.

Dans notre étude les patients diabétiques de type II insulino-traités représentent 83 % est significativement plus élevé chez les patients avec OMD Ces résultats sont identiques à ceux rapporté par Klein et al [147], qui ont trouvé que l'incidence de l'œdème maculaire était également plus élevée chez les patients ayant un diabète à début précoce et ceux ayant un diabète à début tardif traités par l'insuline, que chez les patients traités par hypoglycémifiants oraux (Tableau 3).

<b>Tableau 3</b>		
Incidence de l'œdème maculaire diabétique à 4 ans et à 10 ans selon le rapport de la WESDR [11, 13], selon le type de diabète.		
	<i>Incidence de l'OM à 4 ans</i>	<i>Incidence de l'OM à 10 ans</i>
	<i>Klein et al. (1989) [13]</i>	<i>Klein et al. (1995) [11]</i>
DID	8,2 %	20,1 %
DNID insulino-traité	8,4 %	25 %
DNID sous hypoglycémifiants oraux	2,9 %	13,9 %

DID : diabète insulino-dépendant ; DNID : diabète non insulino-dépendant ; OM : œdème maculaire.

Ces résultats pourraient s'expliquer soit par le long passé de diabète décompensé et déséquilibré des patients ayant nécessité de l'insuline, soit par le rôle aggravant de l'insulinothérapie

Le rôle de l'hypertension artérielle dans la genèse de l'OMD n'est pas clair et les résultats des diverses études sont contradictoires. L'United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS [148]) a montré qu'un contrôle strict de la tension artérielle permettait de réduire de 47 % le taux de baisse visuelle à 9 ans, en diminuant essentiellement l'incidence de l'œdème maculaire. Dans un rapport ultérieur de la WESDR (1998), les patients ayant une protéinurie à l'examen initial développaient 1,9 fois plus d'OM que ceux sans protéinurie. Massin et al [149] ont montré l'amélioration spontanées de l'OM après hémodialyse chez les insuffisants rénaux

Un lien entre l'hypercholestérolémie totale et la sévérité des exsudats lipidiques maculaires a été souligné par certains auteurs [150].

L'obésité, le tabagisme, la consommation d'alcool et la sédentarité constituent également des facteurs de risque importants, même s'ils sont considérés comme moins bien validés.

## II.COMPARAISON ET CORRELATION ENTRE LE FO, LA RETINOGRAPHIE ET L'OCT

L'analyse du fond d'œil est généralement réalisée en ophtalmologie par deux techniques : par biomicroscopie à la lampe à fente ou par ophtalmoscopie indirecte.

### Biomicroscopie à la lampe à fente

Cette technique consiste à observer le fond de l'œil, après mydriase, à l'aide d'un microscope binoculaire comportant une lampe avec une lentille précornéenne ou un verre de contact d'examen. Cette technique permet une analyse très fine des détails du fond d'œil.

La biomicroscopie à la lampe à fente est notamment la technique de référence pour la détection des œdèmes maculaires, le diagnostic et le suivi des RD,

### Ophtalmoscopie indirecte

Cette technique consiste à observer le fond de l'œil, après mydriase, à l'aide d'une source lumineuse externe (ophtalmoscope binoculaire) et d'une lentille tenue par l'ophtalmologiste. Cette technique permet d'obtenir une image virtuelle inversée de la rétine du patient avec un très bon effet stéréoscopique, mais la précision de l'analyse sera moindre que celle de la biomicroscopie à la lampe à fente, en raison de la petitesse de l'image obtenue.

La 2ème technique d'imagerie est l'OCT, qui a gagné une importance significative durant cette dernière décennie, car elle permet l'évaluation des caractéristiques morphologiques rétinienne au détail de façon similaire à l'examen histologique in vivo

La tomographie en cohérence optique (OCT) est l'examen de référence pour le diagnostic de l'OMD. Elle est plus sensible que la biomicroscopie pour détecter un OMD débutant. Elle permet d'objectiver l'épaississement maculaire, de le localiser et de le quantifier précisément ; elle permet en outre l'analyse des modifications des structures intrarétiniennes associées à l'OMD et de l'interface vitréo-maculaire. L'OCT permettra ainsi d'objectiver la présence de facteurs prédictifs péjoratifs pour l'acuité visuelle (atrophie étendue des photorécepteurs ou amincissement de la rétine interne, par exemple), une traction vitréo-maculaire ou une membrane épimaculaire (fine ou épaisse avec plis rétiens).

Les photographies couleur du fond d'œil du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne permettent de voir les lésions rétiniennes avec une plus grande sensibilité que l'examen du fond d'œil et permettent de quantifier la sévérité de la RD associée à l'OMD

L'étude de cohorte prospective de Brown *et al* a comparé l'utilisation de la biomicroscopie et celle de la mesure de l'épaisseur fovéolaire par OCT-3000 dans la détection d'œdèmes fovéolaires chez 95 patients diabétiques (172 yeux évalués), dont 97 % présentaient une RD à différents stades.

Cette étude a rapporté que les diagnostics de ces deux techniques n'étaient concordants que dans 69 % des cas (119/172 yeux examinés, coefficient  $\kappa$  pondéré = 0,378 ;  $p < 0,001$ ). La concordance entre les deux techniques était observée en cas : (i) d'absence d'œdème (épaisseur fovéolaire moyenne  $< 200\mu\text{m}$ ) et (ii) de présence d'œdème lorsque l'épaisseur fovéolaire moyenne était modérément ou fortement augmentée ( $> 300\mu\text{m}$ ). En revanche, en cas d'augmentation faible de l'épaisseur fovéolaire moyenne détectée par l'OCT (comprise entre 200 et 300  $\mu\text{m}$ ), la biomicroscopie ne détectait aucun œdème. Lorsque les cas présentant une augmentation modérée de l'épaisseur fovéolaire moyenne détectée par l'OCT étaient

exclus, les deux techniques étaient concordantes dans 85 % des cas (109/128 yeux) examinés, coefficient  $\kappa$  pondéré = 0,697 ;  $p < 0,001$ ).

L'analyse statistique par régression logistique des discordances entre les deux techniques a confirmé l'association significative entre l'épaississement modéré fovéolaire (compris entre 200 et 300  $\mu\text{m}$ ) et la présence de faux négatifs à l'examen clinique ( $p < 0,001$ ).

L'OCT permettrait donc d'identifier les œdèmes maculaires débutant plus efficacement que la biomicroscopie.

En utilisant OCT, il est possible de mesurer objectivement l'épaisseur maculaire et d'étudier quantitativement.

### III. INTERET DE L'OCT DANS LE DIAGNOSTIC DE L'OMD

C'est l'examen de référence pour le diagnostic de l'OMD. Elle est plus sensible que la biomicroscopie pour détecter un OMD débutant. Elle permet d'objectiver l'épaississement maculaire, de le localiser et de le quantifier précisément ; elle permet en outre l'analyse des modifications des structures intrarétiniennes associées à l'OMD et de l'interface vitréo-maculaire. L'OCT permettra ainsi d'objectiver la présence de facteurs prédictifs péjoratifs pour l'acuité visuelle (atrophie étendue des photorécepteurs ou amincissement de la rétine interne, par exemple), une traction vitréo-maculaire ou une membrane épimaculaire (fine ou épaisse avec plis rétiens)

#### 1. OCT pour l'analyse qualitative de l'œdème maculaire diabétique

##### 1.1. Diagnostic de l'œdème maculaire sur les coupes OCT :

Le mode en coupe de l'OCT permet une définition précise des différentes caractéristiques de l'OMD qu'il s'agisse d'un épaississement diffus, de cavités kystiques ou d'exsudats lipidiques qui sont tous clairement visibles sur les coupes tomographiques. Dans les coupes passant par le centre fovéolaire, la forme de la ligne de profil antérieure (LPA) de la rétine indique la sévérité de l'OM central. Le signe le plus précoce d'œdème fovéolaire en OCT est le comblement de la dépression fovéolaire. Quand l'OM est manifeste, la LPA de la rétine tend à prendre une forme en dôme.

L'œdème peut se manifester comme un épaississement diffus ou comporter des logettes cystoïdes. Dans les cas les moins sévères, la dimension cystoïde est absente ou minime, alors que dans les cas les plus évolués, les logettes cystoïdes



sont au premier plan. L'épaississement diffus apparaît comme une augmentation modérée de l'épaisseur rétinienne sans espace cystoïde clairement défini. La plexiforme externe et la nucléaire externe sont souvent les couches rétiniennes les plus susceptibles de s'épaissir et elles deviennent alors hyporéfléctives. Les logettes cystoïdes apparaissent comme des lacunes arrondies de taille variable et hyporéfléctives [151] avec des septums hyperréfléctifs comblant principalement les couches rétiniennes externes (couche des fibres de Henlé et couche nucléaire externe) et parfois aussi dans les couches internes. Ces logettes traduisent l'accumulation extracellulaire de liquide dans les couches rétiniennes externes, précisément dans la couche de Henlé [152]. Par coalescence, les logettes cystoïdes peuvent former une logette centrale qui peut occuper toute l'épaisseur de la rétine centrale, se traduisant par une volumineuse cavité centrale unique kystique. Dans les cas les plus avancés d'OMD, un ou plusieurs volumineux kystes centraux sont responsables d'un important épaississement de la fovéola. L'OCT est très utile pour déterminer si un œdème menace ou atteint le centre de la macula. Dans certains cas, le bord de la macula peut être épaissi alors que le centre fovéolaire garde un contour normal. L'épaississement maculaire peut être asymétrique, en particulier dans les œdèmes focaux et peut atteindre seulement un secteur de la macula. Ainsi, l'épaisseur maculaire moyenne calculée dans chaque zone prédéterminée de la cartographie maculaire peut ne pas refléter exactement la topographie de l'œdème qui peut atteindre une partie du quadrant ou, au contraire, déborder sur deux quadrants [153].

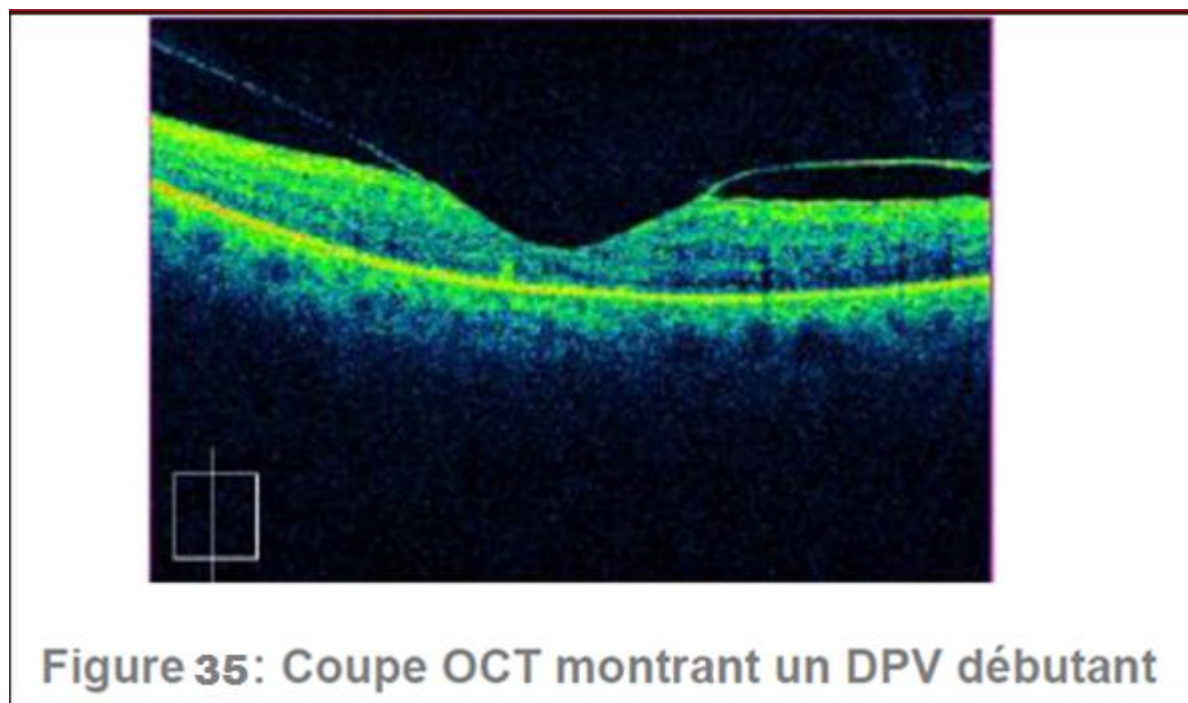
Il a été démontré que l'OCT pouvait détecter un épaississement rétinien en l'absence de toute anomalie détectée à l'examen clinique, permettant ainsi un diagnostic précoce d'OMD [154].

Les exsudats lipidiques associés aux œdèmes focaux ou mixtes apparaissent sous forme d'hyperréflexivités localisées intrarétiniennes avec des cônes d'ombres hyporéflexifs prédominant dans les couches rétinienne externes. L'OCT a permis d'objectiver leur évolution en cas de DSR associé, montrant une accumulation sous-rétinienne avec un placard exsudatif sous-rétinien central de très mauvais pronostic. Ils réalisent une plaque d'hyperréflexivité sous-maculaire centrale. Cette forme d'œdème mixte à composante focale évolue en général vers l'atrophie de la fovéola dont l'épaisseur fortement diminuée est évaluée grâce au logiciel de « mapping ».

### 1.2. Analyse de l'interface vitréomaculaire

Le rôle du vitré et de la hyaloïde postérieure est de plus en plus étudié et de nombreux auteurs soulignent l'importance de l'interface vitréorétinienne dans la physiopathologie de l'OMD et l'apport de la vitrectomie dans le traitement de certains types d'œdèmes liés à une traction pathologique de la hyaloïde [155]. Le rôle de la traction vitréomaculaire est particulièrement important pour considérer une possible intervention chirurgicale et il peut être facilement manqué à l'examen clinique ou à l'angiographie fluorescéinique seuls. Le développement de l'OCT a beaucoup aidé à analyser les rapports vitréo-rétiens. Il est devenu de nos jours l'outil le plus fiable pour décrire objectivement les pathologies de l'interface vitréo-rétiniennes, dont le DPV et le syndrome de TVM. L'examen biomicroscopique du fond d'œil est classiquement utilisé pour identifier les décollements vitréens, mais leur incidence est sous-estimée en raison de la difficulté clinique à observer l'interface vitréorétinienne. L'OCT permet de mieux individualiser les DPV précoces. En effet, le DPV débutant avec un décollement périfovéolaire du hyaloïde postérieur est parfaitement vu à l'OCT. Dans ce cas, la hyaloïde postérieure se présente comme un signal fin, peu réfléchif, linéaire et continu, séparé de la surface de la rétine par

un espace clair en périfovéolaire avec persistance d'une attache au centre de la fovéa [156] Ce cas de Figure a été retrouvé dans >50% des œdèmes maculaires diffus dans l'étude de Massin[157] (Fig.35)



Cependant, l'OCT ne permet pas de distinguer si le DPV est complet ou inexistant. En effet, il est difficile de faire le diagnostic en OCT car les fins échos visibles réfléchifs, représentant le vitré en avant de la hyaloïde, ne sont pas assez spécifiques pour faire la différence entre une hyaloïde totalement attachée à la rétine (celle-ci se confond alors avec la couche hyper-réfléxive des fibres optiques) d'une hyaloïde totalement détachée de celle-ci : la membrane hyaloïde étant trop en avant pour être détectée. Le syndrome de TVM est une complication du DPV partiel. Il consiste en un décollement incomplet du vitré au pôle postérieur, presque toujours accompagné d'une membrane épitréiniennne dans la zone d'adhérence persistante. Une variante plus subtile démontre un détachement vitréen localisé en périfovéolaire avec une petite adhésion vitréofovéolaire focale aboutissant à une

traction antéropostérieure qui cause un OMC [127][128]. On a donné à cette variante le terme d' « OMC tractionnel », elle n'expose pas généralement de fuite vasculaire à l'angiographie fluorescéinique. Le syndrome de TVM associé à l'OMD se traduit en OCT par une hyaloïde épaissie, très hyperréflexive, tendue, avec une attache résiduelle au sommet de la fovéa dont le soulèvement important prend l'aspect d'un « toit de pagode » avec de larges cavités pseudokystiques intrarétiniennes hyporéflexives [129], dans ce cas, la vitrectomie est bénéfique.

L'OCT est ainsi utile pour la détection de la hyaloïde postérieure détachée lorsqu'elle est cliniquement invisible. Elle permet actuellement un diagnostic plus fréquent et plus précis. Un diagnostic précoce permet le plus souvent une amélioration visuelle après vitrectomie [130][131].

### 1.3. Profils tomographiques de l'œdème maculaire diabétique :

En 2006, Kim et al[135] ont distingué, grâce à l'OCT, 5 aspects morphologiques de l'OMD :

- Epaissement rétinien diffus, qui représente le type le plus commun d'OMD à l'OCT (*Fig.36*)
- Œdème maculaire cystoïde (OMC) (*Fig. 37*)
- Décollement séreux rétinien (DSR) sans traction de la hyaloïde postérieure (THP) (*Fig. 38*)
- THP sans DSR (*Fig. 39*)
- THP avec DSR (*Fig. 40*)

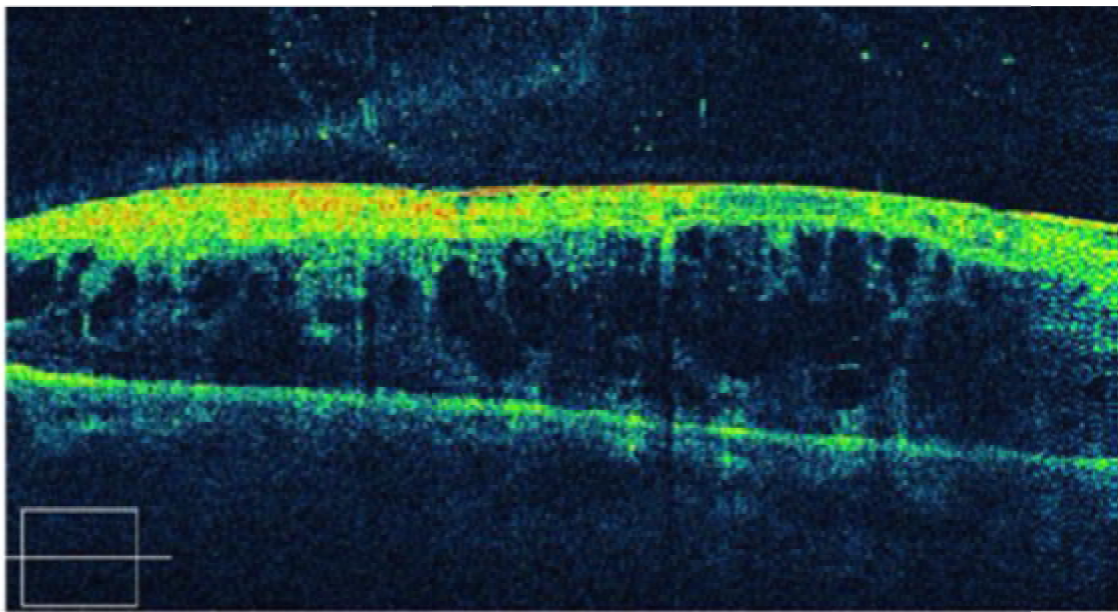


Figure 36: Coupe OCT montrant un OM sévère diffus

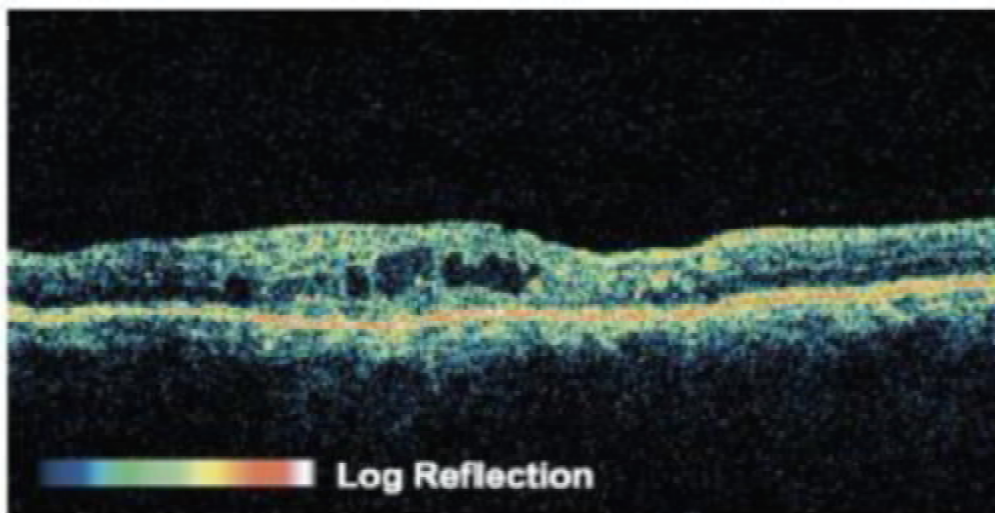


Figure 37: Coupe OCT montrant un œdème maculaire cystoïde

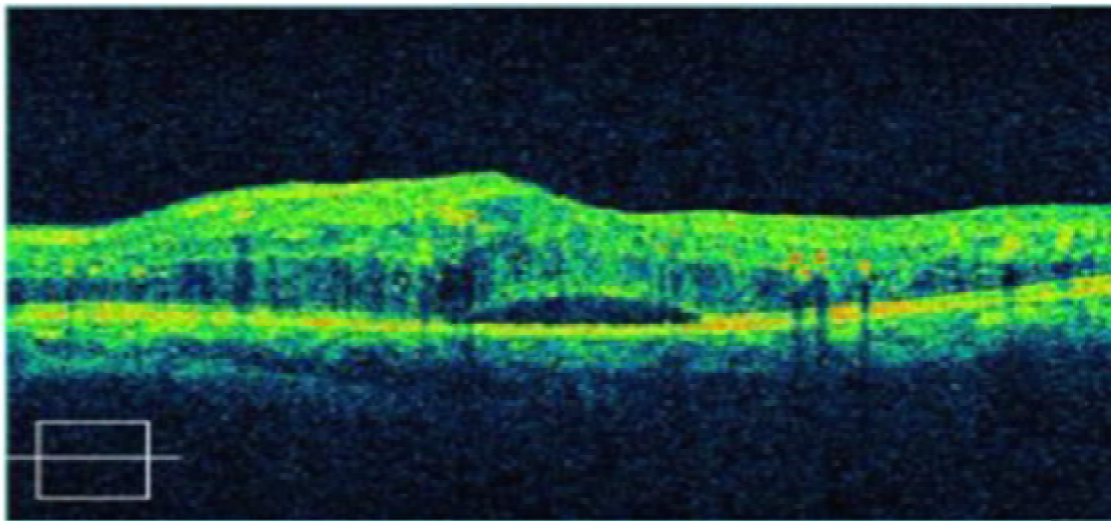


Figure 38: Coupe OCT montrant un DSNE

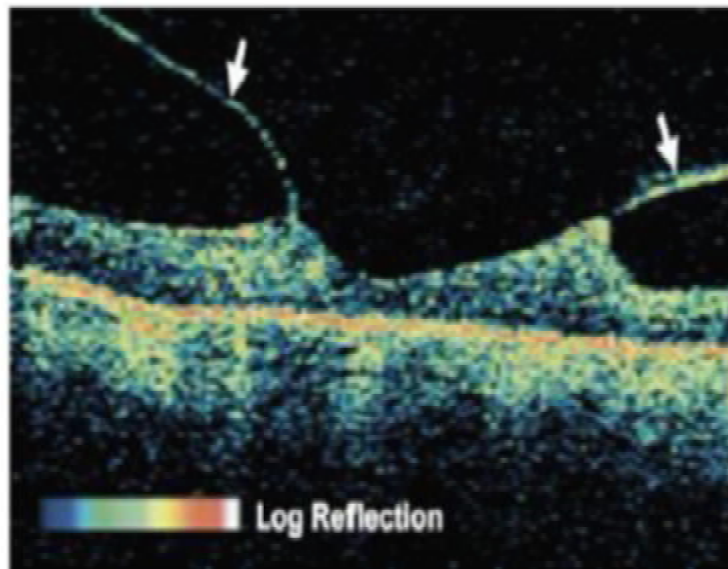


Figure 39: Coupe OCT montrant la traction de la hyaloïde (flèches)



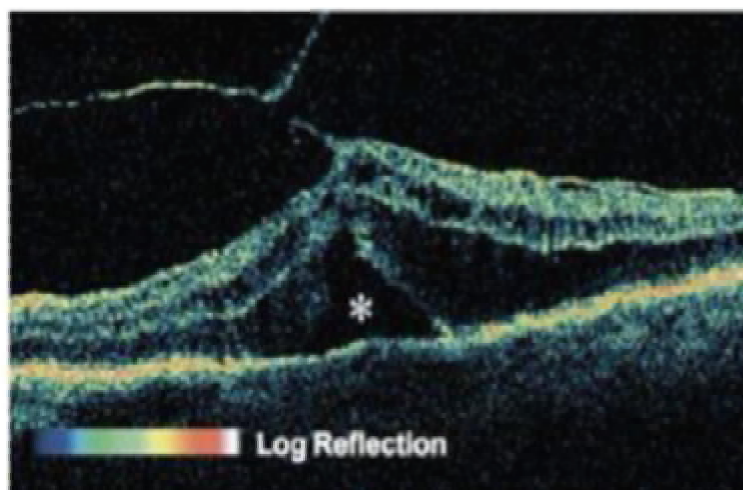


Figure 40: Coupe OCT montrant la traction de la hyaloïde postérieure avec DSR

## 2. OCT pour l'analyse quantitative de l'œdème maculaire diabétique

De nombreuses études ont montré que l'OCT ne permettait pas seulement le diagnostic qualitatif de l'OMD, mais aussi son évaluation quantitative grâce à son impressionnante sensibilité et spécificité [138][139]. En effet, grâce au logiciel de cartographie maculaire, l'OCT permet de quantifier de manière précise, objective et reproductible l'épaississement rétinien maculaire dans les OMD dits « cliniquement significatifs » [140][141], et « non cliniquement significatifs » [142]. En outre, l'OCT s'avère être nettement plus performant et plus sensible que l'examen biomicroscopique pour détecter les œdèmes maculaires débutants [143][144], en particulier lorsque l'épaisseur maculaire moyenne se situe entre 200 et 300 $\mu$ m [143][145]. En effet, des études ont montré que >20% des cas d'OMD diagnostiqués à l'OCT avaient un épaississement indétectable à l'examen clinique [99][102][103].

Les mesures quantitatives fournies par l'OCT sont devenues ainsi une partie intégrante dans l'évaluation des pathologies maculaires, en particulier les mesures



de l'épaisseur fovéolaire et de l'épaisseur rétinienne moyenne sectorielle des 9 zones de l'ETDRS, qui constituent de bons « prédicteurs » des œdèmes maculaires cliniquement significatifs [139].

Le protocole de cartographie maculaire de l'OCT a pour avantage de concentrer les mesures dans la fovéa. Ainsi, une grande sensibilité dans la détection de changements minimes dans l'épaisseur rétinienne est escomptée dans la zone centrale plutôt que dans les zones périphériques. En comparant l'OCT et la stéréophotographie, ont trouvé un excellent degré de corrélation entre les 2 méthodes dans la zone fovéale (1000  $\mu\text{m}$  de diamètre), alors que pour la détection des épaissements rétiens dans les zones périphériques de l'ETDRS, l'OCT était moins sensible. La sensibilité de l'OCT a pu être améliorée grâce au spectral domain OCT utilisant un protocole de cartographie qui multiplie le nombre de points mesurés à la périphérie de la zone maculaire. Cependant, il y a une difficulté inhérente à valider les résultats de l'OCT vu qu'il n'y a pas d'examen « gold standard » plus sensible pour la détection d'épaississements rétiens précoces avec lequel comparer cette technologie.

Des études se sont intéressées à l'analyse de l'épaisseur rétinienne dans chacune des 9 zones de l'ETDRS, à partir de la cartographie maculaire de l'OCT [144]. Il a été observé que plus le nombre de zones épaissies était grand et plus le volume maculaire total était élevé. La zone la plus épaissie était fréquemment la zone fovéale, suivie par les zones parafovéales internes et en dernier les zones parafovéales externes. Cette analyse aurait pour but d'indiquer des sous-groupes à plus haut risque de développer un œdème maculaire cliniquement significatif, nécessitant un suivi plus rapproché et une possible intervention précoce. Campbell a étudié l'intérêt de la mesure du volume rétinien dans différentes zones maculaires de différents rayons [157]. Il a démontré que les mesures du volume dans un petit

rayon de fixation étaient plus utiles en clinique que les mesures du volume dans de plus larges rayons. Spécifiquement, les volumes rétinien dans un rayon de fixation de 0,50 à 1,10 mm semblent être les meilleures mesures de volume rétinien utiles pour la détection d'OMCS. Autre point important, la détermination de l'épaisseur fovéolaire est aussi efficace que la mesure du volume rétinien dans la distinction entre OMCS et œdème maculaire non-cliniquement significatif. Cependant, les mesures du volume rétinien sont moins susceptibles aux artefacts induits par les changements de fixation [158]. Les valeurs moyennes normales de ces mesures trouvées dans l'étude de Campbell et dans une étude de Chan[159] sont rapportées dans le (tableau 4).

	<i>Campbell et al (2007)</i>	<i>Chan et al (2006)</i>
<i>Epaisseur fovéale centrale moyenne</i>	186,7 $\mu$	182 $\mu$
<i>Volume rétinien dans un rayon de fixation de 0,50 mm</i>	0,17 mm <sup>3</sup>	0,16 mm <sup>3</sup>

**Tableau4:** valeurs de l'épaisseur fovéolaire moyenne et du volume rétinien dans un rayon de 0,50 mm rapportées par Campbell et Chan

Si les mesures de l'épaisseur et du volume rétinien sont faites dans de larges zones rétiniennes, l'impact d'un œdème focal important peut être atténué, d'où la grande utilité des mesures du volume rétinien dans un petit rayon de fixation et de l'épaisseur centrale fovéolaire. Cependant, ces dernières ne permettent pas de détecter des sous-types d'OMCS où l'épaisseur rétinienne n'intéresse pas la fovéa centrale. Ainsi, l'on déduit que 4 variables sont importantes pour mettre en évidence un OMCS :

- la mesure de l'épaisseur d'un point fovéal central,
- la mesure de l'épaisseur moyenne sectorielle des 9 zones de l'ETDRS,

- la mesure du volume rétinien dans différentes zones de différents rayons (0,50 et 1,10 mm),
- et enfin l'épaisseur rétinienne dans chacune des 9 zones de l'ETDRS.
- Ces différentes analyses permettent de diagnostiquer des sous-types d'OMCS.

#### IV. INTERET DE L'OCT DANS LE TRAITEMENT ET LE SUIVI DE L'OMD

L'efficacité du traitement laser focal sur les OMCS a été démontrée dans de nombreuses études. Cependant, concernant les œdèmes maculaires diffus, le traitement laser par grille maculaire a montré ses limites. Le principal effet de ce traitement est de stabiliser l'acuité visuelle, voire de retarder sa baisse, mais rarement de l'améliorer. Dans certains cas d'OMD, plusieurs auteurs n'ont observé aucune efficacité du traitement par photocoagulation et ont proposé comme hypothèse physiopathologique une traction de la hyaloïde postérieure, tendue et épaissie, sur la macula. La vitrectomie s'est avérée efficace dans ces cas en supprimant ces tractions vitréo-rétiniennes. L'OCT permet de faire le diagnostic des adhérences vitréomaculaires non visibles à l'examen biomicroscopique et de préciser leur localisation et leur étendue, et ainsi de poser l'indication chirurgicale. Un diagnostic et une chirurgie précoces des œdèmes maculaires tractionnels permettraient un meilleur résultat fonctionnel. L'OCT est également très utile pour suivre quantitativement l'évolution des œdèmes maculaires diffus avant et après chirurgie [160].

Pour que l'injection de corticoïde retard, d'inhibiteurs de la PCK, ou d'anti-VEGF, soient réalisés avec succès, il est primordial que les modifications rétinienne

soient détectées précocement. De là tout l'intérêt de l'utilisation de l'OCT, technique qui a montré sa supériorité pour le diagnostic des modifications rétinienne précoces et de petits épaissements maculaires infracliniques. Grâce à la bonne reproductibilité des mesures d'épaisseur rétinienne données par l'OCT, cette technique peut également être utile pour le suivi longitudinal objectif de l'œdème maculaire et pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. L'OCT constitue ainsi un outil précieux pour quantifier et suivre d'une manière très précise et objective les variations de l'épaisseur maculaire au cours du suivi du traitement des OMD, ainsi que pour l'évaluation de leur efficacité [161].

## V. CORRELATION ENTRE ACUITE VISUELLE ET EPAISSEUR RETINIENNE :

Dans l'étude, Yamamoto *et al* [162] ont constaté que la fovéa des yeux avec un œdème cystoïde était significativement plus épaisse que la fovéa des yeux avec un gonflement diffus. Dans l'étude de Kim *et al* [163], l'épaisseur rétinienne moyenne et l'acuité visuelle moyenne variaient également selon les groupes, selon le modèle morphologique; L'augmentation de l'épaisseur de la rétine dans tous les motifs était significativement corrélée avec la VA pire, et Otani *et al* [164]. , dans leur étude, ont également signalé que l'épaisseur de la rétine à la fovéa centrale et la VA avec la meilleure correction ont montré une corrélation négative intermédiaire indépendamment des différentes caractéristiques tomographiques, alors que Murakami *et al* [165] conclu que le logMAR VA moyen avec le type CME était significativement pire qu'avec le type SRD ou le type diffus, mais a constaté que l'épaississement parafoveal était significativement corrélé avec une VA pauvre en type CME et diffuse mais pas dans le type SRD.

deux études ont évalué la corrélation entre la mesure de l'acuité visuelle et la mesure de l'épaisseur maculaire par OCT : l'étude de Özdek et al et l'étude rétrospective d'une série de cas consécutifs de Catier et al, réalisée par OCT-2000 chez 78 patients présentant un œdème maculaire (27 cas de RD, 18 cas d'occlusion de la veine rétinienne centrale, 15 cas de pseudophakie, 10 cas d'uvéite postérieure et 8 cas de rétinite pigmentaire).

Ces études ont rapporté que la mesure de l'épaisseur maculaire corrélait avec celle de l'acuité visuelle en cas de pseudophakie ( $r = 0,66$ ,  $p = 0,016$ ) et de RD ( $r = 0,55$  ;  $p = 0,0027$  et  $r = -0,528$  ;  $p < 0,01$ ). D'autre part, l'utilisation de l'OCT a permis de détecter la présence de détachements rétiniens séreux invisibles à la biomicroscopie.

Toutefois, la présence de ces détachements rétiniens séreux ne corrélait pas avec la mesure de l'acuité visuelle. La pertinence clinique de la détection de ces détachements rétiniens séreux reste donc à établir.

Des études plus récentes ont évalué la relation entre la fonction visuelle et les changements microstructural dans la segmentation du segment interne du segment fovea (IS / OS) et la membrane limite externe (ELM) dans le DME. Dans leur étude, Uji *et al* [166] ont constaté que la présence de foyers hyper-réfléchissants dans la rétine externe était étroitement associée à une ligne de jonction ELM et IS / OS perturbée sur des images SD-OCT et une diminution de VA dans le OMD. Shin *et al* [167] ont suggère que la jonction IS/OS et ELM étaient des caractéristiques utiles dans l'évaluation de l'intégrité de la couche de photorécepteur fovéal et étaient étroitement associées à la VA finale dans OMD.

En conclusion, littérature s'accorde sur le rôle de l'OCT dans le diagnostic et le suivi des œdèmes maculaire. En effet, l'OCT corrélée avec l'acuité visuelle, permet de détecter plus efficacement les œdèmes maculaires débutants que la

biomicroscopie ou l'angiographie à la fluorescéine, et permet de suivre la résorption de l'œdème.

## VI. LES LIMITES ET LES DIFFICULTES RENCONTREES DANS UN SERVICE D'OPHTALMOLOGIE NE DISPOSANT PAS D'APPAREIL OCT.

Dans un service d'ophtalmologie ne disposant pas d'appareil d'OCT, on est confronté à des difficultés portant sur le diagnostic et le suivi de l'évolution de l'OMD chez nos patients diabétiques :

- Certains patients ne se permettent pas de faire le premier examen OCT à titre privé (cela leur coûterait entre 800 et 1000dhs), ce qui pose d énormes problèmes pour le suivi surtout quand on est amené à traiter.
- Pour d'autres patients lorsque l'OCT est fait, le résultat est imprimé sur un papier simple (non photo) ce qui rend son interprétation difficile.
- Parfois, le résultat reçu comporte une seule une coupe OCT, il ne s'agit pas toujours de celle qui passe par la fovéa.
- Pour la majorité de nos patients les résultats de l'examen OCT n'ont pas été transférés sur un support informatique (Cd ou clé USB), ce qui entrave l'interprétation correcte de l'examen et l'analyse fine des différentes structures intra-rétiniennes possiblement atteintes au cours de l'OMD.
- Se référer à un seul papier ne permet pas d'apprécier l'intégrité des photorécepteurs : en effet, il semble désormais admis que l'absence d'intégrité de la ligne inner and outer segment junction (IS-OS) ou ellipsoïde soit corrélée à une dysfonction des photorécepteurs et de L'épithélium pigmentaire. La corrélation entre l'acuité visuelle et celle de la ligne ellipsoïde

a été montrée également dans l'OMD. La rupture de la ligne hyper-réfléctive correspondant à la membrane limitante externe (MLE) serait également associée à une mauvaise récupération visuelle après résolution de l'OMD. La continuité de la MLE comme celle de la ligne ellipsoïde refléteraient donc toutes deux l'intégrité des photorécepteurs.

- On a constaté la mauvaise netteté de l'image en profondeur, dans la majorité des examens que nous avons reçus, ce qui ne permet pas la visualisation et la mesure des couches choroïdiennes même avec des machines qui proposent ce module. En fait, dans les œdèmes maculaires importants, ce module peut être utile car il permet une meilleure évaluation de l'état de l'épithélium pigmentaire et de la jonction segments externes-segments internes des photorécepteurs ou zone ellipsoïde.
- Les différents OCT de suivi ne sont pas toujours réalisés par la même machine :

La reproductibilité des mesures d'épaisseur rétinienne par réalisation d'une cartographie est bonne à condition de réaliser des coupes passant toutes par la fovéa. Or, en cas d'OM, la dépression fovéolaire a souvent disparu. Le repère le plus fiable est alors l'image du dôme hyporéfléctif intrarétinien correspondant aux fibres de Henlé. Les SD-OCT permettent une répartition plus homogène des points mesurés sur toute la région maculaire par rapport au TD-OCT. L'emplacement et les paramètres d'une ligne de coupe peuvent être gardés en mémoire et reproduits lors d'un examen ultérieur chez un même patient, permettant ainsi un examen comparatif aisé et reproductible. Il est possible d'afficher la cartographie selon une grille d'ETDRS mais aussi en damier. L'apparition des nouveaux modèles d'OCT sur le marché a créé un vrai problème de standardisation des valeurs normales de



l'épaisseur maculaire qui sont différentes d'un appareil à l'autre. Ceci est lié au fait que les lignes de référence de mesure de l'épaisseur maculaire varient selon les appareils. Ainsi, sur le Stratus®, la ligne de référence postérieure correspondait à la ligne de jonction des segments internes et externes des photorécepteurs. Sur le Cirrus®, cette ligne est plus postérieure, au niveau de l'épithélium pigmentaire, et sur le Spectralis®, elle est localisée au niveau de la membrane de Bruch. Pour les autres SD-OCT, elle est plus antérieure. Ces différences impliquent que les épaisseurs maculaires sont différentes d'un appareil à l'autre et qu'il est préférable de refaire l'examen en utilisant le même appareil pour suivre l'évolution d'un OMD. Les valeurs normatives pour chaque appareil seront utilisées pour définir l'épaississement rétinien débutant du patient.

# CONCLUSION

L'utilisation de l'OCT est potentiellement intéressante dans la plupart des pathologies affectant la rétine, notamment l'œdème maculaire diabétique.

L'OCT est une technique d'imagerie non invasive, utilisant la réfraction de rayons lasers et permettant de visualiser des structures anatomiques en coupe, avec une précision de l'ordre de 5 à 10  $\mu\text{m}$ , proche de celle de l'histologie. L'OCT est utilisée principalement en ophtalmologie afin de visualiser l'épaisseur de la rétine au niveau de la macula et de la papille optique.

L'OCT est un acte d'imagerie sans contact direct et ne requiert pas l'administration d'un produit de contraste. Il a une forte sensibilité (72,2-98,4%) et spécificité (81-95%) dans le diagnostic de l'œdème maculaire (diabétique ou non diabétique). La littérature s'accorde sur la place prépondérante de l'OCT dans le diagnostic et le suivi de l'œdème maculaire diabétique. En effet, l'OCT corrèle significativement avec l'acuité visuelle, elle permet de détecter plus efficacement les œdèmes maculaires débutants que la biomicroscopie ou l'angiographie à la fluorescéine.

Les avantages théoriques de cette imagerie rétinienne sont évidents : nous montre le tissu rétinien lui-même et elle nous révèle encore mieux les cavités pathologiques qu'elles se remplissent ou non de colorant, on pourrait ainsi espérer que la diffusion de l'OCT permettrait de diminuer le nombre d'angiographies réalisées à la fluorescéine, technique invasive, potentiellement porteuse de risque anaphylactique.

L'OCT est un examen indispensable dans la maculopathie diabétique œdémateuse. Elle permet de redresser des diagnostics difficiles, et joue un rôle dans le transfert de connaissance alors que l'image biomicroscopique est difficilement transmissible. Mais, surtout, l'OCT a considérablement affiné le diagnostic biomicroscopique. Il a permis de voir la hyaloïde postérieure transparente, à peine

décollée de la surface rétinienne, de détecter des décollements séreux maculaires derrière des œdèmes maculaires et de mettre en évidence des cavités kystiques dans la rétine même lorsqu'elles ne se remplissent pas de colorant. Mais tous ces avantages, pour intéressants qu'ils soient sur le plan cognitif, n'ont rendu l'examen populaire que lorsque son intérêt opérationnel a été perçu pour évaluer l'effet des nouveaux médicaments de l'œdème maculaire. De plus, l'OCT permet de renseigner précisément sur l'épaisseur rétinienne, autorisant une quantification objective de l'œdème, et ainsi une appréciation de son évolution et un suivi pré et post thérapeutique.

Dans notre service d'ophtalmologie ne dispose pas d'appareil OCT, beaucoup des difficultés portant sur le diagnostic et le suivi de l'évolution de l'OMD chez nos patients diabétiques.

# RESUMES

## RESUME

L'œdème maculaire diabétique constitue la principale cause de mal voyance chez les patients suivis pour rétinopathie diabétique.

Les outils usuels du diagnostic de l'œdème maculaire sont l'ophtalmoscopie, la photographie du fond d'œil, l'angiographie fluorescéinique et La tomographie en cohérence optique (OCT).

L'OCT est une technique d'imagerie récente, permettant l'analyse des structures rétiniennes par des coupes tomographiques de la rétine, de haute résolution, L'évaluation quantitative de l'œdème maculaire a été l'une des premières utilisations de l'OCT proposée par ses inventeurs.

Actuellement l'OCT permet d'obtenir de véritables coupes quasi histologiques de la rétine. De par sa fiabilité, ses caractères de reproductibilité et d'innocuité, L'OCT a un rôle central dans la prise en charge de l'OMD. Il en permet le diagnostic et le suivi. Grâce à l'analyse des structures intrarétiniennes et de la jonction vitréomaculaire, il peut mettre en évidence des éléments pathogéniques (tractionnel par exemple) et donne des indications sur le pronostic fonctionnel de l'OMD.

But : Mettre en évidence l'intérêt de la tomographie en cohérence optique dans la prise en charge diagnostique, traitement et le suivi de l'œdème maculaire diabétique.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au sein service d'ophtalmologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès étalée sur une période de 7 ans de 2010 à avril 2017 portant sur 100 patients diabétiques (180yeux) présentent un OMD. Pour chaque patient, on a réalisé un examen ophtalmologique complet incluant la meilleure acuité visuelle, un examen du fond d'œil, une rétinographie et un examen OCT. Ces examens ont été répétés chez les

patients déjà traités. On a comparé les résultats de l'acuité visuelle et l'OCT avant et après le traitement. Le logiciel de cartographie de l'OCT a permis de quantifier et de comparer les valeurs de l'épaisseur fovéale et du volume rétinien.

Résultats : L'OCT a permis d'identifier et de quantifier de manière précise des œdèmes maculaires non diagnostiqués ou suspectés cliniquement. L'OCT a pu identifier des syndromes de traction vitréomaculaire. Grâce aux mesures quantitatives de l'épaisseur et du volume rétinien fournies par l'OCT, l'évolution de l'œdème maculaire avant et après traitement a pu être suivie et l'efficacité des traitements instaurés évaluée.

Conclusion : L'OCT est une nouvelle technique d'imagerie indispensable pour le diagnostic des œdèmes maculaires diabétiques, notamment les œdèmes infracliniques, mais également pour l'analyse de l'interface vitréorétinienne .

Le suivi pré et postopératoire de ces œdèmes maculaires repose essentiellement sur les mesures quantitatives précises de l'épaisseur fovéale et du volume rétinien données par le logiciel de cartographie maculaire de l'OCT.

Cependant, dans notre service d'ophtalmologie ne dispose pas d'appareil OCT, beaucoup de difficultés sont rencontrées dans la prise en charge de tels patients.



## SUMMARY

Diabetic macular edema is the main cause of illness in patients treated for diabetic retinopathy.

The usual tools for the diagnosis of macular edema are ophthalmoscopy, fundus photography, fluorescein angiography and optical coherence tomography (OCT).

OCT is a recent imaging technique, allowing the analysis of retinal structures by high-resolution tomographic sections of the retina. The quantitative evaluation of macular edema was one of the first uses of the retina, OCT proposed by its inventors.

Currently, the OCT makes it possible to obtain true quasi-histological sections of the retina. Because of its reliability, reproducibility and safety, OCT plays a central role in the management of the DME. It allows for diagnosis and follow-up. By analyzing intraretinian structures and the vitreomacular junction, it can reveal pathogenic elements (tractional) and gives indications on the functional prognosis of the DME.

**OBJECTIVE:** To highlight the value of optical coherence tomography in the diagnosis, treatment and follow-up of diabetic macular edema.

**METHODS:** This is a retrospective study carried out within the department of ophthalmology of the Military Hospital Moulay Ismail of Meknes, spread over an 7-year period from 2010 to April 2017, covering 100 diabetic patients (180yeux) presenting an DME. For each patient, a complete ophthalmologic examination was performed, including the best visual acuity, fundus examination, retinography and OCT. These tests have been repeated in patients already treated. The results of visual acuity and OCT were compared before and after treatment. The OCT mapping

software was used to quantify and compare the values of foveal thickness and retinal volume.

**RESULTS:** OCT accurately identified and quantified undiagnosed or clinically suspected macular edema. OCT was able to identify vitreomacular traction syndromes. Thanks to the quantitative measurements of retinal thickness and volume provided by the OCT, the evolution of macular edema before and after treatment could be monitored and the effectiveness of the treatments instituted evaluated.

**CONCLUSION:** OCT is a new imaging technique essential for the diagnosis of diabetic macular edema, especially subclinical edema, but also for the analysis of the vitreoretinal interface.

Preoperative and postoperative follow-up of these macular edema relies mainly on precise quantitative measurements of the foveal thickness and retinal volume given by the OCT macular mapping software.

However, in an ophthalmic department without OCT, many difficulties are encountered in the management of such patients.

## مطنى

ونماذج بقعة طفواء السكري هو السبب الرئيسي للإستبصار لدى المرضى الذين يعانون من الاعتلال الشبكي .

الأدوات التقليدية لتشخيص ونماذج بقعة طفواء هي تنظير العين و التصوير من قاع ،  
 طفولاً و عيقات لريسنين و الطفولم قطعي بالتماسك الجبوي.

الطفولم قطعي بالتماسك الجبوي هتوقنية الطفولم تحدد ليل هياكل شبكية عر  
 إنجاز الطفولم شعاعى الطبقي قسا مشبكية لعن ، وكلت قيود الكمي لونها بقعة طفواء  
 واحدة ليستخدماته لأولى التي قوت من قبل مخترعه.

الطفولم قطعي بالتماسك الجبوي يو فحاليالم قاطع نسيج لة قيقية ما يقب من  
 شبكية العين. هوبثو قيتها و إستنسخ الضطون السلامة ، كذلك هوسيلة إختيل في الكف  
 عن ونمة تحلل لينيكي و التشخيص الإيجابي من بضى الأوض الوتبطه بها كمتلازمة  
 تناو حوالز جج كذلك في العالج لواقبة.

**القص من الدرسة:** إظ هلا إهتمام من الطفولم قطعي بالتماسك الجبوي في إدارة  
 التشخيص العالج و هوذ لم بقعة طفواء السكري

**تقنية الدرسة:** هي و اسهستعادية أوت في هد لحة طب العين بالمستشفى عسكري  
 مولاي إسما عيل بمكنل خلال فترة 7 سنوات من 2010 إلى أويل 2017، على 100 من  
 بداء السكري (180 عني) هم ونماذج بقعة طفواء السكري، أويغال لكل من ، فها  
 عينا كماله شمل أحسن حدة البوو فحببالبيومج هو طفولم شبكية و طفولم شعاع  
 الطبقي بالتماسك الجبوي. كوت هذه الفحص لدى المرضى التلقو اعلا جاقول نلتا نجأ حسن  
 حدة البوو طفولم شعاع طبقي بالتماسك الجبوي قبل و بعد العالج .

في ما يخن نتائج الطفولم شعاعى الطبقي بالتماسك الجبوي يعم لنا ومجيتوسم  
 الخا ئط التي مكنت من إعطاء مقل نة لقياسات الكمية لسماك شبكية و حجمها.

**نتائج الدرسة:** مكن الطفولم قطعي بالتماسك الجبوي من إز توقيد ونمة بقعة  
 الشبكية التي يذ تم شخيد هة قة أولم شتبه به سوويا. وكذلك من إز تناو حوالز جج وقعة

الشبكية. بفضل القياسات الكمية لسماك شبكية حجمها، أمكن التدوير لإشعاع لطبقي بالتماسك الجوي من تتبع تطوّر بقطعة شبكية قبل وبعد العلاج قيد فعالية هذا العلاج.

**الخلاصة:** التدوير لمقطعي بالتماسك الجوي تقنية موجودة جديدة ضرورية لتشخيص وتوجيه بقطعة شبكية، لدى مرضى السكري وكذا لدى الملء اجهية بنالزج شبكية العين و إزتنا وحوالزج وقطعة شبكية.

تتبع ونمّية قطعة شبكية قبل وبعد العلاج كدفعالية العلاج يعتمد أساساً، على القياسات الكمية لسماك شبكية حجمها لمعطاة بومجية ترسد لمخاط التدوير لإشعاع لطبقي بالتماسك الجوي. إلا أن في هذا تحتنا ولا فاعل لدهاز التدوير بالإشعاع لطبقي بالتماسك الجوي لذلك واجهنا عدة مشاكل في التسيير والتشخيصي والعلاجي لإصابة قطعة شبكية.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] BEHAR-COHEN F, KOWALCZUK L, KELLER N, SAVOLDELLI M, AZAN F, JEANNY C.  
Anatomie de la rétine. Ed Elsevier Masson Ophtalmologie 2009 ; 21-003-C-40.
- [2] PULIDO JS.  
Rétinopathie diabétique : Anatomie fonctionnelle de la rétine, de la choroïde et du vitré. In Rétine, choroïde, vitré. 2005;pp :9-14. Ed Elsevier.
- [3]. World Health Organization. Diabetes :fact sheet N°312.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. Accessed June 19, 2013
- [4]. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE.  
Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035.  
Diabetes Res Clin Pract. 2014 ;103 :137-49
- [5]. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL III, Klein R. Diabetic retinopathy. Diabetes Care 2004 ;27 :2540-53.
- [6]. C. Delcourt, P. Massin, M. Rosilio. Epidemiology of diabetic retinopathy : Expected vs reported prevalence of cases in the French population.  
Diabetes&Metabolism 2009 :35 : 431-438
- [7]. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Liverpool Diabetic Eye study.  
Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool diabetic eye study : a cohort study. The Lancet 2003 ;361 :195-200
- [8]. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the united states, 2005-2008. JAMA 2010;304 :649-56. Klein, R.; Klein, B. National Diabetes Data Group. Diabetes in America. 2. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995. Vision disorders in diabetes; p. 293-33

- [9]. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994;101:1061-70.
- [10]. Paulus YM, Gariano RF. Diabetic retinopathy: a growing concern in an aging population. *Geriatrics* 2009;64:16-20.
- [11]. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epi- demicologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty- five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497-503
- [12]. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic Macular edema. *Ophthalmology* 1984 ;91 :1464-74
- [13]. Yau, J. W. Y. et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35, 556-564 (2012).
- [14]. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, et al. Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government :implications for health-care reform. *Diabetes Care* 1994 ;17 :909-17
- [15]. A. Erginay, B. Dupas. *Rétine, pathologie vasculaire du fond d'oeil*. Ed. Médecine sciences publications. 2014. Volume 3.
- [16]. Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, et al. Patterns of ischemia in diabetic retinopathy. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1976, 81 :694-709
- [17]. Gaucher D, Sebah C, Erginay A et al. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145 :289-29
- [18]. Massin, P. et al. Detection, monitoring and treatment of diabetic retinopathy. Recommendations of ALFEDIAM. Committee of above-mentioned experts and validated by the board of directors and scientific board of ALFEDIAM]. *Diabetes Metab.* 22, 203-209 (1996)



[19] ANTCLIFF RJ, MARSHALL J.

The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol.* 1999 ;14:223-232.

[20] ANTONETTI DA, LIETH E, BARBER AJ, GARDNER TW.

Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin. Ophthalmol.* 1999 ;14:240-248.

[21] CATIER A, TADAYONI R, ERGINAY A, MASSIN P, GAUDRIC A.

Œdème maculaire. *Encycl Méd Chir. Ophtalmologie.* 2004 ;,21-245-A-3032p.

[22] MAMPUTU JC, RENIER G.

Advance glycation and products increase, through a protein kinase C-dependant pathway, vascular endothelial growth factor expression in retinal endothelial cells. Inhibitory effect of gliclazide. *J Diabetes Complic.* 2002 ;16:284-293.

[23] FUNATSU H, YAMASHITA H, IKEDA T, NAKANISHI Y, KITANO S, HORI S.

Angiotensin II and VEGF in the vitreous fluid of patients with DME and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol.* 2002 ;133:537-543.

[24] HEIJ EC, HENDRIKSE KESSELS AG, DERHANG PJ.

Vitrectomy results in diabetic macular edema without evident vitreomacular traction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001 ;239:264-70

[25] NODYE ROTH PA, GRANGE JD, HAJJI Z.

Œdème maculaire cystoïde du diabétique et vitrectomie. Résultats préliminaires: à propos de 19 cas. *J Fr Ophthalmol,* 2003 ;26:38-46.

[26] HIKICHI T, FUJIO N, ADIBA Y, TAKAHASHI M, YOSHIDA A.

Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type 2 diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1997 ;104:473-8.

[27] UCHINO E, UEMURA A, OHBA N.

Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 2001 ;119:1475-1479.

[28] MASSIN P, DUGUID G, ERGINAY A, HAOUCHINE B, GAUDRIC A.

Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. Am J Ophthalmol. 2003 ;135:169-177.

[29] ADAMIS AP.

Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? Br J Ophthalmol. 2002 ;86:363-365.

[30] ANTONETTI DA, BARBER AJ, HOLINGER LA, WOLPERT EB, GARDNER TW.

VEGF induces rapid phosphorylation of tight-junction proteins occludin and ZO-1 : a potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. J Biol Chem. 1999 ;274:23463-23467.

[31] ANTONETTI DA, LIETH E, BARBER AJ, GARDNER TW.

Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. Semin. Ophthalmol. 1999 ;14:240-248.

[32] AIELLO LP, CAHILL MT, WONG JS.

Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2001 ;132:760-76.

[33] QIAO Q, KEINANEN-KIUKAANNIEMO S, LAARA E.

The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. J. Clin. Epidemiol. 1997 ;50:153-8.

[34] ANTCLIFF RJ, HUSSAIN AA, MARSHALL J.

Hydraulic conductivity of fixed retinal tissue after sequential excimer laser ablation. Arch Ophthalmol. 2001 ;119:539-544.

[35] GRIMALDI A.

Maculopathie diabétique. Diabète de type 2. In EMC référence. 2004.

- [36] Early treatment diabetic retinopathy study research group.  
Treatment, techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 2. *Ophthalmology*. 1987 ;94:761-774.
- [37] MASSIN P, ANGIOI-DUPREZ K, BACIN F, CATHELINÉAU B, CATHELINÉAU G, ET AL.  
Recommandations de l'ALFEDIAM. Dépistage, surveillance et traitement de la rétinopathie diabétique. *Diabète et métabolisme*. 1996 ;22:203-209.
- [38] BASTEAU F, MORTEMOSQUE B, AOUIZERATE F.  
Œdème maculaire diffus de la rétinopathie diabétique et pathologie de l'interface vitréorétinienne. A propos de 7 cas. *J Fr Ophtalmologie*. 2004 ; Vol 27, n°10 ; pp:1109-1120.
- [39] MASSIN P.  
La rétinopathie diabétique. Edition Elsevier. 2000 ;p:110.
- [40] MASSIN P, GAUDRIC A, COSCAS G.  
Spontaneous evolution and photocoagulation of diabetic cystoid macular edema. *Graefes's Arch Clin Exp Ophthalmology*. 1994 ;232:279-289.
- [41] VIRGILI G, MENCHINI F, DIMASTROGIOVANNI AF, RAPIZZI E, MENCHINI U, BANDELLO F, CHIODINI RG.  
Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema : A systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 ;48:4963-4970.
- [42] PHILLIPS RP, ROSS PG, TYSKA M, SHARP PF, FORRESTER JV.  
Detection and quantification of fundus fluorescein angiograms. *Graef's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1991 ;229:329-335.
- [43] BRON A, ROULAND JF.  
La papille optique : Laser confocal. Ed Elsevier. 2006; P:40-42.

- [44]. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86
- [45]. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53 [Erratum in: *Lancet* 1999;354:602]
- [46]. The ACCORD Study Group and ACCORD-Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44 [Chew EY, Ambrosius WT. Update of the ACCORD-Eye Study. *N Engl J Med* 2011;364:188-9].
- [47]. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545e59
- [48]. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193e203.
- [49]. Gwendoline Mills - Joncour , Charles Thivolet *Réflexions ophtalmologiques*. Avril 2012, N°154 Tome 17, 11-13
- [50]. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14 year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105:1801e15.

- [51]. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J.* 1998;317:703e13
- [52]. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 1989, 96 : 1501-1510
- [53]. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1998;351:28e31.
- [54]. Chase HP, Garg SK, Harris S, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two-year trial. *Ann Ophthalmol.* 1993;25:284e9
- [55]. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:40e51
- [56]. Chew EY, Klein ML, Ferris FL III,, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1079e84
- [57]. Gupta, A., Gupta, V., Thapar, S. & Bhansali, A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 137, 675-682 (2004).
- [58]. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:1687e97

- [59]. Scheen AJ, Van Gaal LF. [Clinical study of the month. Accordlipid and accord-eye: towards a new positioning of fenofibrate in the management of type 2 diabetes]. Rev Med Liege. 2010;65:533e9
- [60]. West, S. D. et al. The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc. 27, 423–430 (2010). 20. Harsch, I. A. et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment
- [61]. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol 1985 ;103 :1796–806
- [62]. Diabetic retinopathy clinical research network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology 2008 ;115 :1447-1449,1449.e.1.-10.
- [63]. Mitchell, F. Bandello, U. Schmidt-Erfurth, RESTORE Study Group, *et al.* The RESTORE Study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema Ophthalmology, 118 (2011), pp. 615– 625
- [64]. Michael J. Elman, MD,<sup>1</sup> Allison Ayala, MS,<sup>2</sup> Neil M. Bressler, MD,<sup>3</sup> David Browning, MD,<sup>4</sup> Christina J. Flaxel, MD,<sup>5</sup> Adam R. Glassman, MS,<sup>2</sup> Lee M. Jampol, MD,<sup>6</sup> Thomas W. Stone, MD,<sup>7</sup> for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. American Academy of ophthalmology 2015 ;122 :375–381.
- [65]. Pere Romero-Aroca. Is laser photocoagulation treatment currently useful in diabetic macular edema. Med hypothesis discov innov ophtalmol journal 2015 ; 4 :5-8

- [66]. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1991 Nov;109(11):1549-51. PMID: 1755735
- [67]. Sivaprasad S, Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Med Devices*. 2012 Mar;9(2):189-97
- [68]. Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica*. 2010;224(suppl 1):25-30.
- [69]. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2015 Jul 16;9:1321-35
- [70]. Solito E, Mulla A, Morris JF, Christian HC, Flower RJ, Buckingham JC. Dexamethasone induces rapid serine-phosphorylation and membrane translocation of annexin 1 in a human folliculostellate cell line via a novel nongenomic mechanism involving the glucocorticoid receptor, protein kinase C, phosphatidylinositol 3-kinase, and mitogen-activated protein kinase. *Endocrinology*. 2003;144(4):1164-1174
- [71]. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1440-1444.
- [72]. Wang K, Wang Y, Gao L, Li X, Li M, Guo J. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol Pharm Bull*. 2008;31:1541-1546.



- [73]. Avelaira CA, Lin CM, Abcouwer SF, Ambrosio AF, Antonetti DA. TNF-alpha signals through PKCzeta/NF-kappaB to alter the tight junction complex and increase retinal endothelial cell permeability. *Diabetes*. 2010;59(11):2872–2882
- [74]. Miura Y, Roider J. Triamcinolone acetonide prevents oxidative stress-induced tight junction disruption of retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(5):641–649
- [75]. Zhao M, Bousquet E, Valamanesh F, et al. Differential regulations of AQP4 and Kir4.1 by triamcinolone acetonide and dexamethasone in the healthy and inflamed retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(9):6340–6347
- [76]. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, et al. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2011;118(5):866–872
- [77]. Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, et al. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116(11):2182–2187.
- [78]. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al; for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064–1077.
- [79]. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebocontrolled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113(9):1533–1538.
- [80]. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group Randomized controlled trial of an intrav-itreous dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(3):289–296

- [81]. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Ozurdex CHAMPLAIN Study Group  
Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;31(5):915–923.
- [82]. Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intra-vitreous triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina*. 2005;25(5):556–560.
- [83]. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Ozurdex PLACID Study Group  
Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1843–1851.
- [84]. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904–1914.
- [85]. Danis RP, Sadda S, Cui H, Li X-Y, Hashad Y, Whitcup SM. Anatomic outcomes with dexamethasone intravitreal implant in diabetic macular edema: a pooled analysis of two randomized Phase III trials; ARVO 2014 Annual Meeting; May 4–8, 2014; Orlando, FL.
- [86]. Campochiaro P.A., Brown D.M., Pearson A., Chen S., Boyer D., Ruiz-Moreno J., et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 2125-2132
- [87]. Soubrane G, Behar-Cohen F. Fluocinolone acetonide (ILUVIEN®) micro-implant for chronic diabetic macular edema. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Feb;38(2):159–67. doi: 10.1016/j.jfo.2014.09.007. Epub 2015 Jan 16. Review. French.
- [88]. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118(8):1580–1587.

- [89]. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331: 1480 –7
- [90]. Behl T, Kotwani A. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy. *Pharmacol Res.* 2015 Jun 6;99:137-148
- [91]. E. Stüttfeld, K. Ballmer-Hofer, Structure and function of VEGF receptors, *IUBMB Life* 61 (2009) 915-922.
- [92]. Adamis, A., Miller, J., Bernal, M., D'Amico, D., Folkman, J., Yeo, T. et al. (1994) Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 118: 445–450.
- [93]. Funatsu, H., Yamashita, H., Noma, H., Mimura, T., Yamashita, T. and Hori, S. (2002) Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 133: 70–77.
- [94]. Miller, J., Le Couter, J., Strauss, E. and Ferrara, N. (2012) Vascular endothelial growth factor A in intraocular vascular disease. *Ophthalmology* 120: 106–114.
- [95]. T. Marumo, V.B. Schini-Kerth, R. Busse, Vascular endothelial growth factor activates nuclear factor-kappaB and induces monocyte chemo attractant protein-1 in bovine retinal endothelial cells, *Diabetes* 48 (1999) 1131–1137.[52]
- [96]. I. Kim, S.O. Moon, S.H. Kim, H.J. Kim, Y.S. Koh, G.Y. Koh, Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclearfactor-kappa B activation in endothelial cells, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 7614–7620.

- [97]. K. Noda, S. Nakao, S. Ishida, T. Ishibashi, Leukocyte adhesion molecules in diabetic retinopathy, *J. Ophthalmol.* 2012 .
- [98]. S. Yoshida, A. Yoshida, T. Ishibashi, S.G. Elner, V.M. Elner, Role of MCP-1 and MIP-1 $\alpha$  in retinal neovascularization during postischemic inflammation in a mouse model of retinal neovascularization, *J. Leukoc. Biol.* 73 (2003) 137–144.
- [99]. W. Zhang, H. Liu, M. Rojas, R.W. Caldwell, R.B. Caldwell, Antiinflammatory therapy for diabetic retinopathy, *Immunotherapy* 3 (2011) 609–628.
- [100]. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW 1999. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 274: 23463–23467
- [101]. Ruckman J, Green LS, Beeson J, Waugh S, Gillette WL, Henninger DD, Claesson- Welsh L, Janjic N. 1998. 20 -Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165- amino acid form of vascular endothelial growth factor. (VEGF165). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem* 273: 20556–20567
- [102]. Ishida S, Usui T, Miller JW. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med* 2003 ;198 :483–9
- [103]. Inai T, Mancuso M, McDonald DM. Inhibition of vascular growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol* 2004 ;1 :35–52

- [104]. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W 2005. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti- VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 333: 328–335
- [105]. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS, Miller JW, Haller JA, Reimann JD, 79 Greene WL, Shams N 2005b. Maximum tolerated dose of a humanized antivascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 112: 1048–1053.
- [106]. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, et al. 2002. VEGF-trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci* 99: 11393–11398
- [107]. Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, et al. Endogenous VEGF is required for visual function : evidence for a survival role on Müller cells and photoreceptors. *PA. PLoS One* 2008 ;3(11) :e3554
- [108]. Miki A, Miki K, Ueno S, Wersinger DM, Berlinicke C, Shaw GC, et al. Prolonged blockade of VEGF receptors does not damage retinal photoreceptors or ganglion cells. *J Cell Physiol* 2010 ;224(1) :262–72
- [109]. Patel JI, Tombran-Tink J, Hykin PG, Gregor ZJ, Cree IA: Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res* 2006; 82: 798–806
- [110]. Kaiser PK 2006. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 142: 660–668.
- [111]. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE 1995. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci* 92: 10457–10461

[112] KAISER PK, RIEMANN CD, SEARS JE, LEWIS H.

Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol.* 2001 ;131:44-49.

[113] GANDORFER A, MESSMER EM, ULBIG MW, KAMPLIK A.

Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina.* 2000 ;20:126-133.

[114] GASTAUD P, SCHAUER PH, ROUHETTE H, FOLQUET P, NEGRE F.

Indications de la chirurgie des maculopathies diabétiques. *J Fr Ophthalmol.* 2002 ;25,2:166-177.

[115] GANDORFER A, MESSMER EM, ULBIG MW, KAMPIK A.

Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina.* 2000 ;20:126-33.

[116] OTANI T, KISHI S.

Tomographic assessment of vitreous surgery for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2000 ;129:487-494.

[117] TOMOHIRO I, KEIKO S, TAKUYA K, YASUHITO H.

Improved visual acuity following pars plana vitrectomy diabetic cystoid macular edema and detached posterior hyaloids. *Retina.* 2000 ;20:220-222.

[118]. M. Born, E. Wolf. *Principles of Optics*, 6th ed. New York: Pergamon Press; 1980.

[119]. Takada K, Yokohoma I, Chida K, Noda J. New measurement system for fault location in optical waveguide devices based on an interferometric technique. *Appl Opt* 1987; 26:1603-1606.

[120]. A. Gauric, B. Haouchine. *Atlas en ophtalmologie. OCT de la macula Tomographie en Coherence Optique*, Elsevier Masson, 2007, p 2-3.

[121]. D. SACCHET. *Tomographie par cohérence optique plein champ linéaire et non linéaire. These physique.* Paris, 2010. Faculté des Sciences d'Orsay. P 18-19.

- [122]. M. OUADOUR-ABBAR. PRINCIPE DE TOMOGRAPHIE ET SPECTROTOMOGRAPHIE. OPTIQUE DE COHERENCE PAR INTERCORRELATION SANS BALAYAGE BASEE SUR UN RESEAU DE DIFFRACTION. Thèse Sciences pour l'Ingénieur, Besançon L'UNIVERSITÉ. DE FRANCHE-COMTÉ de Besançon. 2009. P 26-28.
- [123]. R. A. Leitgeb, W. Drexler, A. Unterhuber, B. Hermann, T. Bajraszewski, T. Le, A. Stingl, A. F. Fercher, "Ultrahigh resolution Fourier domain optical coherence tomography", *Opt. Express*, 2004; 12 (10), pp. 2156-2165.
- [124]. G. Ducos de Lahitte, C. Terrada. L'OCT en images. Ed. Medcom. Paris. 2011.
- [125]. A. Lefrançois. Mon expérience de l'OCT de segment postérieur pour le dépistage et le suivi objectif du glaucome. *JFO-07-2008* ; 31 (6). P 10-18
- [126] YAMAMOTO S, YAMAMOTO T, HAYASHI M, ET AL.  
Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefe's Arch Clin Ophthalmol*. 2001 ;239:96-101.
- [127] JOHNSON MW .  
Tractional cystoid macular edema : a subtle variant of the vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2005 ;140:184-92.
- [128] YAMADA N, KISHI S .  
Tomographic features and surgical outcomes of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2005 ;139:112-7.
- [129] KAISER PK, RIEMANN CD, SEARS JE, LEWIS H.  
Macular traction and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*. 2001 ;131:44-49.
- [130] BRASSEUR G.  
Syndrome de traction vitréomaculaire. *J Fr Ophtalmologie*. 2008 ;31:208-213.

[131] OTANI T, KISHI S, MARUYAMA Y.

Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 1999 ;127:688-693.

[132] KANG SW, PARK CY, HAM DI.

The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004 ;137:313-22.

[133] PANOZZO G, PAROLINI B, GUSSON E, ET AL.

Diabetic macular edema : an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol.* 2004 ;19:13-20.

[134] PANOZZO G, PAROLINI B, GUSSON E, ET AL.

Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol.* 2003 ;18:74-81.

[135] Kim BY, Smith SD, Kaiser PK.

Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2006 ;142:405-412.

[136] BENSON SE, GRIGOROPOULOS V, SCHLOTTMAN PG, BUNCE C, CHARTEIN DG.

Analysis of the macula with optical coherence tomography after successful surgery for proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2005 ;123:1651-1656.

[137] CATIER A, TADAYONI R, PÂQUES M, ERGINAY A, HAOUCHINE B, GAUDRIC A, MASSIN P.

Characterization of macular edema from various aetiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2005 ;140:200-206.

[138] BROWNING DJ.

Potential pitfalls from variable optical coherence tomograph displays in managing diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2003 ;136:555-557.



[139] SANCHEZ-TOCINO H, ALVAREZ-VIDAL A, MALDONADO MJ, ET AL.

Retinal Thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 ;43:1588-1594.

[140] MOREIRA RO, TRUJILLO FR, MEIRELLES RMR, ELLINGER VC, ZAGURYL L.

Use of optical coherence tomography and indirect Ophthalmoscopy in the diagnosis of macular edema in diabetic patients. *Int Ophthalmol.* 2001 ;24:331-336.

[141] YANG CS, CHENG CY, LEE FL, HSU WM, LIU JH.

Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using OCT. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 ;79:266-270.

[142] SCHANDING UH, GLAEFKE C, SCHOLZ F, RICHARD G.

Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2000 ;31:182-186.

[143] BROWNING DJ, MC OWEN MD, BOWEN RM JR, O'MARAH TL.

Comparison of diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2004 ;111:712-715.

[144] BROWNING D, FRASER C.

Regional patterns of sight-threatening diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005 ;140:117-124.

[145] BROWN JC, SOLOMON SD, BRESSLER SB, SCHACHAT AP, DI BERNARDO C, BRESSLER NM.

Detection of diabetic foveal edema. Contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2004 ;122:330-335.

[146] Klein R, Moss SE, Klein BEK, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 1989;96:1501-10.

- [147] Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 1995;102:7-16.
- [148] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J*, 1998;317:703-18.
- [149] Massin P, Paques M. Épidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique. *Encycl Med Chir (Elsevier), Paris, Ophtalmologie*, 21-240-F-10, 2001, 6p
- [150] Chew EY, Klein ML, Ferris III FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, *et al.* Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:1079-84
- [151] SANDER B, LARSEN M, MOLDOW B, LUND ANDERSEN H.  
Diabetic macular edema : passive and active transport of fluorescein through the blood-retinal barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 ;42:433-8.
- [152] MASSIN P, GIRACH A, ERGINAY A, GAUDRIC A.  
Optical coherence tomography : a key to the future management of patients with diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 ;84:466-474.
- [153] Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Erginay A.  
Œdème maculaire diabétique. *OCT de la macula*. Ed Elsevier. 2007 ;P:52-89.
- [154] BROWNING DJ, MC OWEN MD, BOWEN RM JR, O'MARAH TL.  
Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004 ;111:712-715.
- [155] GAUCHER D, TADAYONI R, ERGINAY A, ET AL.  
Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005 ;139:807-13.

[156] UCHINO E, UEMURA A, OHBA N.

Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 2001 ;119:1475-1479.

[157] CAMPBELL RJ, COUPLAND SG, BUHRMANN RR, KERTES PJ.

Optical coherence tomography-based measures in the diagnosis of clinically significant macular edema. Retinal volume vs foveal thickness. Arch Ophthalmol. 2007 ;125:619-623.

[158] CAMPBELL RJ, COUPLAND SG, BUHRMANN RR, KERTES PJ.

Effect of eccentric and inconsistent fixation on retinal optical coherence tomography measures. Arch Ophthalmol. 2007 ;125:624-627.

[159] CHAN A, DUCKER JS, KO TH, FUJIMOTO JG, SCHUMAN JS.

Normal macular thickness measurements in healthy eyes using stratus optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 2006; 122:330-335.

[160] MASSIN P, AUDREN F, HAOUCHINE B, ERGINAY A, BERGMANN JF

BENOSMAN R, CAULIN C, GAUDRIC A.

Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema : preliminary results of prospective controlled trial. Ophthalmology. 2004 ;111:218-225.

[161] ROUBEROL F, KODJIKIAN L, FLEURY J, GRANGE J-D.

Chirurgie de l'œdème maculaire chez le patient diabétique : étude prospective de 7 cas suivis en tomographie par cohérence optique. J Fr Ophthalmol. 2005 ;28,5:474-479.

[162] Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeuchi S. Analyses morphologiques et fonctionnelles de l'œdème maculaire diabétique par tomographie par cohérence optique et électrorétinogrammes multifocaux. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001; 239: 96-101.

- [163] Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Modèles tomographiques de la cohérence optique de l'œdème maculaire diabétique. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 405-412.
- [164] Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patrons d'œdèmes maculaires diabétiques avec tomographie cohérente optique. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693
- [165] Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Association de pathomorphologie, statut photorécepteur et épaisseur rétinienne avec acuité visuelle dans la rétinopathie diabétique. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 310-317
- [166] Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N et al . Association entre les foyers hyperréfléchis dans la rétine externe, l'état de la couche photoréceptrice et l'acuité visuelle dans l'œdème maculaire diabétique. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 710-717.717.e1
- [167] Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association entre l'intégrité du photorécepteur et le résultat visuel dans l'œdème maculaire diabétique. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 61-70.