



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

**UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE**  
**PHARMACIE RABAT**



**ANNEE : 2019**

**THESE N°: 214**

**L'INJECTION INTRA-VITRÉENNE DE**  
**BÉVACIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DE**  
**L'ŒDÈME MACULAIRE AU COURS DE LA**  
**RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mr Khalid Arraji**

Né le 04 Mai 1990 à Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

**Docteur en Médecine**

**MOTS CLES :** Œdème maculaire diabétique - Injection intravitréenne - Anti-VEGF-Bevacizumab - Diabète.

**Mr A. OUBAAZ**

Professeur de Chirurgie Ophtalmologique

**Mr K. REDA**

Professeur de Chirurgie Ophtalmologique

**Mr F. EL ASRI**

Professeur de Chirurgie Ophtalmologique

**Mr Y. MOUZARI**

Professeur de Chirurgie Ophtalmologique

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ ۖ قُلِ الرُّوحُ

مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ

إِلَّا قَلِيلًا"

صدق الله العظيم

سورة الإسراء الآية ﴿٨٥﴾



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT



**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Jamal TAOUFIK

*Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

# **1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS**

## **PROFESSEURS :**

### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – *Clinique Royale*  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique*Méd Chef Maternité des Orangers*  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV Rabat*  
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC+Directeur du Médicament*

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale *Doyen de FMPT*  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS -Rabat*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie -*Directeur du Service de Santé des FAR*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie **Directeur Hôp. Chekikh Zaied**  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pédiatrie

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*

Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie

Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Decembre 2006**

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale ***Dir. Hôp.Av.Marrakech***

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSSM***  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie

Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen

Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie biologique  
Anatomie pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

**Février 2013**

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahti	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie biologique
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie

Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SABRY Mohamed\*  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **AVRIL 2014**

Pr.ZALAGH Mohammed

ORL

**PROFESSEURS AGREGES :**

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI Nezha  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

\* *Enseignants Militaires*

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 10/10/2018*

*Khaled Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

# *Dédicaces*



*Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut ....*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*L'amour, le respect, la reconnaissance.*

*Aussi, c'est tout simplement que: Je dédie cette thèse à ...*

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A Vous Dieu Miséricordieux,*

*je dis MERCI*

## *A MES TRÈS CHERS PARENTS*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*À mon chère frère Younes tant de choses me lie à toi notamment  
cette noble profession qui est la médecine , je te souhaite le  
meilleur avenir qui soit .*

*A TOUTES MA FAMILLE*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime le dévouement, le respect et l'amour que je vous porte.*

*Je vous aime bcp....*

*A TOUS MES AMIS,*

*A TOUS CEUX QUE J'AIME*

*A toute personne m'ayant consacré un moment pour  
m'aider, me conseiller, m'encourager ou simplement me  
sourire.*

*A tous ceux que j'ai omis de citer.*

# *Remerciements*



*A notre Maître et Président de thèse  
Monsieur le Professeur OUBAAZ Abdelbarre  
Professeur de Chirurgie Ophtalmologique*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités  
humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont  
pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et  
notre profond respect.*

*A notre Maître et Rapporteur de thèse  
Monsieur le Professeur REDA Karim  
Professeur de Chirurgie Ophtalmologique*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont  
énormément marqué.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse  
considération et notre profonde admiration pour toutes vos  
qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre  
profonde gratitude.*

*A notre Maître et Juge de thèse  
Monsieur le Professeur EL ASRI Fouad  
Professeur de Chirurgie Ophthalmologique*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter de siéger parmi notre jury  
de thèse.*

*Honneur d'autant plus grand de voir ce travail jugé par un  
professeur émérite.*

*Vous nous avez reçus avec amabilité et modestie. Aussi nous  
tenons particulièrement à vous exprimer notre reconnaissance et  
nos plus sincères remerciements.*

*A notre Maître et juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur MOUZARI Yassine*  
*Professeur de Chirurgie Ophtalmologique*

*Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Nous vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.*  
*Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute considération.*

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Image en microscopie optique d'une coupe semi-fine de la rétine montrant la localisation de la marge ciliaire .....	7
Figure 2: Photographies du fond d'oeil avec repères anatomiques et dimension des différentes zones rétiniennes. En particulier, repère des zones de la rétine centrale.....	8
Figure 3 : Représentation schématique macroscopique de la rétine antérieure....	9
Figure 4: Coupe histologique centrée sur la macula. La dépression centrale constitue la fovéa. ....	11
Figure 5: Coupe de la rétine, qui est constituée de dix couches. ....	15
Figure 6: Rétine externe et épithélium pigmentaire de la rétine (EPR).....	22
Figure 7: Coupe de la rétine centrée sur les photorécepteurs. ....	23
Figure 8: Coupe centrée sur les cellules ganglionnaires.....	30
Figure 9: Représentation des cellules gliales de Müller. ....	37
Figure 10: Vascularisation de la rétine.....	38
Figure 11: Représentation schématique des vaisseaux de la choroïde .....	41
Figure 12: Visualisation de la vascularisation choroïdienne par différentes méthodes d'observation. ....	43
Figure 1313 : Physiopathologie de l'œdème maculaire du diabétique.....	47
Figure 14: Voies de passage du flux des capillaires rétiniens vers le tissu rétinien. ....	50
Figure 15: Complexe neuro-vasculaire de la rétine. Le complexe neuro-vasculaire de la rétine est constitué par les neurones, les cellules gliales (astrocytes, cellules gliales de Muller et microglie), les cellules endothéliales et les péricytes, d'après .....	54
Figure 16: Mécanismes de déshydratation de la rétine.....	56
Figure 17: Photographie en couleurs. Les exsudats sont organisés en couronne autour des micro-anévrismes dont ils sont issus. Ils précipitent à la périphérie de la zone oedematiee.....	67
Figure 18: Placard exsudatif sous-foveolaire :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 19: Photographie en couleurs panoramique de la macula montrant une rétinopathie diabétique non proliférantes sévère. ....	68

Figure 20: Micro-angiopathie diabétique débutante, fort grossissement sur la maille capillaire.....	71
Figure 21: Micro-angiopathie diabétique a un stade plus évolué. ....	72
Figure 22: Maculopathie ischémique au cours d'une rétinopathie diabétique proliférantes. ....	73
Figure 23: Coupes Optical coherence tomography (OCT) de haute résolution obtenues avec le Cirrus HD-OCT™ de Carl Zeiss Meditec... <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
Figure 24: Interprétation de l'optical coherence tomography (OCT) d'une macula normale..... <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
Figure 25: Interprétation de l'optical coherence tomography (OCT)..... <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
Figure 26: Interprétation de l'optical coherence tomography (OCT)..... <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
Figure 27: Coupe optical coherence tomography (OCT) de haute résolution obtenue avec le Cirrus HD-OCT™ de Carl Zeiss Meditec. ....	82
Figure 28: Macula normale et hyporéflexivité maculaire.Série de quatre coupes de 5 mm allant du bord de la macula..... <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
Figure 29: le calcul automatique de l'épaisseur maculaire le logiciel de l'OCT3 a une détermination erronée de la limite postérieure de la rétine, puisque celle-ci s'appuie sur la ligne de jonction des segments externes/segments internes des photorécepteurs et non pas sur l'épithélium pigmentaire (EP)..... <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	
Figure 30: Angiographie a la fluorescéine .....	87
Figure 31: OCT-angiographie d'un sujet présentant une rétinopathie diabétique non proliférantes sévère .....	90
Figure 32: Procédure d'injection . ....	128
Figure 33: photographie à l'intérieur de la salle d'injection montrant le déroulement d'une IVT .....	126
Figure 34: Schéma représentant le protocole d'injection suivi dans notre service . ....	130
Figure 35: répartition de l'œdème maculaire diabétique selon le sexe . ....	133
Figure 36: répartition des patients selon les signes fonctionnels .....	135
Figure 37: Pourcentage des patients en fonction des facteurs de risque.....	136
Figure 38: Pourcentage des patients en fonction de l'acuité visuelle .....	137

Figure 39: répartition des patients selon le type de l'OM . .....	138
Figure 40: Pourcentage des patients selon l'épaisseur de l'OM.....	139
Figure 41: Une serie d' OCT maculaires montrant la régression de l'OMD au fur des IVT de Bevacizumab .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 42: OCT maculaire avant et après IVT de Bevacizumab cas .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 43: OCT maculaire avant et après IVT de Bevacizumab cas 2 ...	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 44: OCT maculaire avant et après IVT de Bevacizumab cas 3 ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Incidence de l'œdème maculaire diabétique à 4ans et à 10ans selon le rapport de la WESDR et le type de diabète [23] .....	61
Tableau II : facteurs de risque de l'évolution de la rétinopathie diabétique [25]	63
Tableau III : Épaisseur rétinienne mesurée en optical coherence tomography (oct) dans différentes publications .....	84
Tableau IV : classification EDTRS l'œdème maculaire .....	94
Tableau V : Classification de l'AAo l'œdème maculaire diabétique .....	95
Tableau VI : Classification de la maculopathie diabétique selon ALFEDIAM .	96
Tableau VII : Classification moderne de l'OMD .....	98
Tableau VIII : comparent le gain d'acuité visuelle avec d'autres études .....	153
Tableau IX : Résultats visuels des études comparant le anti-VEGF ,les corticoïdes et le laser.....	154

## ABREVIATION

OMD	: œdème maculaire diabétique
OCT	: tomographie en cohérence optique
BHR	: barrière hémato-rétinienne
C	: cristallin
CO	: cornée
EPR	: épithélium pigmenté de la rétine
RN	: rétine neurale
M	: macula
F	: fovéa
ZAC	: zone vasculaire centrale
VEGF	: vascular endothelial growth factor
SE	: segments externes
SI	: segments internes
CNE	: couche nucléaire externe
CNI	: couche nucléaire interne
cc	: choriocapillaire
Gvc	: gros vaisseaux de la choroïde
mb	: membrane de Bruch
TGF	: transforming growth factor
GABA	: acide gamma aminobutyrique
LE	: limitante externe
SE	: segment externe
FGF	: fibroblast growth factor
IGF-I	: insuline-like growth factor

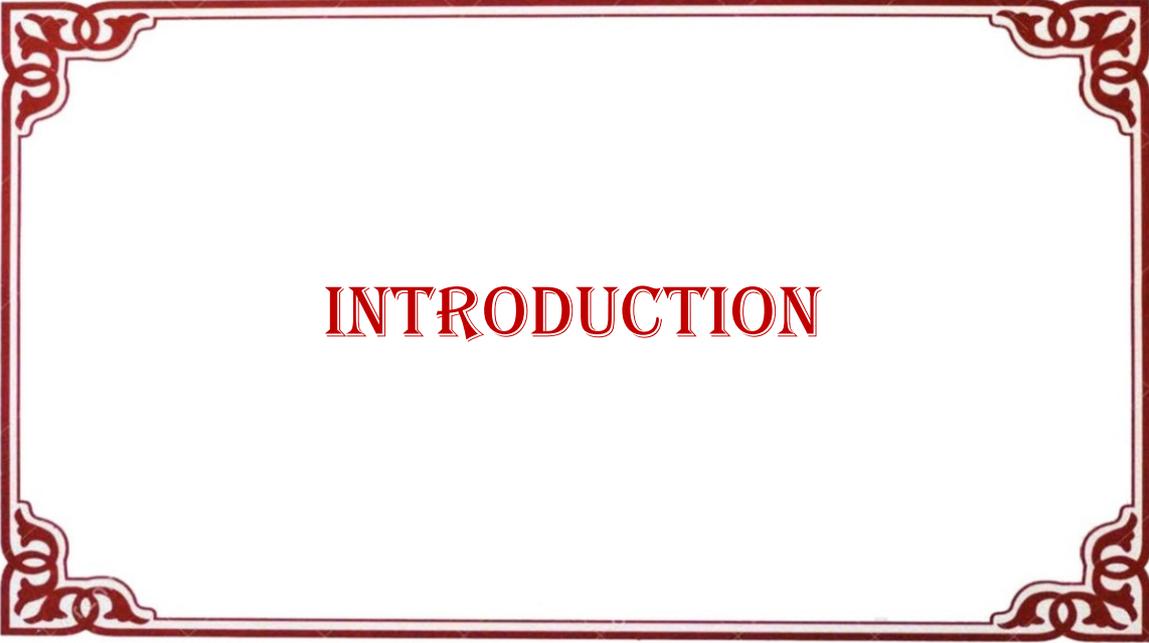
CG	: couche des cellules ganglionnaires
Ch	: choroïde
CC	: choriocapillaire
PI	: couche plexiforme interne
IL	: interleukines
DNID	: diabète non insulino-dépendant OM: œdème maculaire
DID	: diabète insulino-dépendant
BAV	: baisse de l'acuité visuelle
RTA	: analyseur d'épaisseur rétinienne
SLO	: ophtalmoscope à balayage laser
FH	: fibres de Henle
NE	: nucléaire externe
CG	: cellules ganglionnaires
NI	: nucléaire interne
RD	: rétinopathie diabétique
AF	: angiographie à la fluorescéine :
HRT	: (Heidelberg Retinal Tomograph)
IVT	: injections intravitréennes
DCCT	: control and complications Trial
HAS	: Haute autorité de santé

## SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
RAPPELANATOMIQUE.....	5
I-Anatomie macroscopique .....	6
1-Ora serrata.....	6
2-Épaisseur rétinienne.....	12
3-Papille optique .....	12
4-Zones anatomiques rétiniennes distinctes .....	12
II-Anatomie microscopique.....	15
1-Épithélium pigmentaire de la rétine .....	17
2-Photorécepteurs.....	23
3-Couche plexiforme externe.....	28
4-Couche nucléaire interne .....	28
5-Couche plexiforme interne .....	29
6-Couche des cellules ganglionnaires.....	30
7-Couche des fibres optiques .....	32
8-Membrane limitante interne.....	33
9-Cellules gliales de la rétine.....	33
III-Vascularisation rétinienne.....	38
1-Système vasculaire rétinien .....	39
2-Système vasculaire choroïdien .....	41
Physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique.....	44
I-Dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne interne.....	48
II-Altération des mécanismes de réabsorption .....	55
III-Aggravation par les facteurs systémiques.....	57
IV-Modifications de l'interface vitréomaculaire [20] .....	58
EPIDEMIOLOGIE.....	59

DIAGNOSTIC DE LA MACULOPATHIE DIABETIQUE.....	64
I-ETUDE CLINIQUE.....	65
II-Examen clinique au bio microscope de fond d'œil.....	65
III-ETUDE PARACLINIQUE.....	69
1-Angiographie à la fluorescéine.....	69
2-Tomographie en cohérence optique (OCT) [32].....	74
3-Interprétation de l'image en « Optical coherence tomography ».....	77
III-CLASSIFICATION DE LA MACULOPATHIE DIABETIQUE.....	93
1-Classification de l'AAo (American Academy of ophthalmology) de l'œdème maculaire diabétique.....	94
2- Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM :.....	95
3-Classifications modernes de l'œdème maculaire diabétique.....	97
TRAITEMENT DE LA MACULOPATHIE DIABETIQUE.....	99
I-BUT.....	100
II-MOYENS THERAPEUTIQUES.....	100
1-L'équilibre des facteurs systémiques.....	100
2-L'équilibre strict de la glycémie.....	100
3-La photocoagulation au laser.....	101
4-Anti-VEGF et VEGF-trap dans l'œdème maculaire diabétique.....	104
III-RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT.....	114
1-Schéma thérapeutique et de surveillance.....	117
MATERIELS ET METHODES.....	122
I-MATERIEL D'INJECTION :.....	124
II-METHODE D'INJECTION :.....	125
III-LE SUIVI.....	131
IV-RECUEIL DES DONNEES STATISTIQUES :.....	131
RESULTATS.....	132
I-DONEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	133
1-L'Âge.....	133
2-le Sexe.....	133
3-Le diabète.....	134

4-Motif de consultation.....	135
5- Facteurs de risque .....	136
6-Délai de consultation: .....	137
II-LES DONEES CLINIQUES .....	137
1-L'acuité visuelle : .....	137
2-l'examen du segment antérieur .....	138
3-L'examen du segment postérieur .....	138
4-Caractéristique de la maculopathie diabétique .....	138
5-Epaisseur maculaire à l'OCT : .....	139
6-Bilatéralité : .....	139
7-Lésions associées à la maculopathie diabétique.....	139
III-LE TRAITEMENT :.....	140
IV-EVOLUTION ET PRONOSTIC :.....	143
1-Acuité visuelle finale .....	143
2-Les données de l'OCT .....	143
3- Les effets secondaires :.....	144
4-Eléments du pronostic: .....	144
DISCUSSION .....	145
I-TRAITEMENT PAR LES ANTI-VEGFS:.....	147
II-TRAITEMENT PAR LASER : .....	152
CONCLUSION .....	156
RESUME .....	159
BIBLIOGRAPHIE.....	163



# INTRODUCTION

L'œdème maculaire diabétique (OMD) ,défini cliniquement comme un épaissement rétinien atteignant ou s'approchant du centre de la macula visible en biomicroscopie ,il représente a lui seul la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans dont le nombre de cas est certainement amené a augmenter dans les prochaines années, en raison de l'augmentation de la prévalence du diabète .

Le diagnostic de l'œdème maculaire repose sur l'examen soigneux du fond d'œil , l'angiographie rétinienne qui n'est pas nécessaire, mais peut aider à visualiser les anomalies micro vasculaires responsables de l'œdème et principalement la tomographie en cohérence optique (OCT) qui permet une estimation immédiate des modifications intrarétiniennes, en mesurant l'épaisseur rétinienne et en mettant en évidence la distance éventuelle d'un décollement fovéal infra-clinique, en évaluant l'état de la jonction vitréorétinienne .

L'étude clinique de l'œdème maculaire diabétique montre l'existence de 2 types: focal et diffus. L'œdème maculaire focal est un épaissement rétinien localisé dû à une fuite exsudative directe des micro anévrysmes.

La pathogénie de l'OMDétant complexe et multifactorielle. Elle résulte essentiellement des altérations de la barrière hémato-rétinienne (BHR), entraînant l'accumulation de fluides et de macromolécules du sérum dans les espaces intercellulaires, cependant, des altérations physiologiques secondaires à l'ischémie, la traction mécanique du vitrée et des facteurs systémiques tel que la rétention des fluides et l'hypertension artérielle pourraient jouer un rôle critique dans le développement d'un œdème diffus.

*L'évolution spontanée* de l'œdème maculaire diabétique est caractérisée par une augmentation lente de l'épaisseur rétinienne jusqu'a ce que le centre de la macula soit atteint, entraînant une baisse d'acuité visuelle centrale. Une

amélioration spontanée de l'œdème maculaire diabétique est rare et s'observe en général dans les cas d'amélioration des facteurs de risques systémiques tels qu'un bon contrôle de la glycémie, de l'hypertension artérielle ou de l'hypercholestérolémie, dans les limites requises par les sociétés savantes, sont indispensables dans le but de maîtriser la progression de la rétinopathie ou de la maculopathie diabétique .

Le traitement de l'œdème maculaire fait appel à une combinaison de méthodes thérapeutiques vu l'aspect multifactoriel de cette pathologie, cette combinaison est basée sur l'équilibre des facteurs généraux, les injections intravitréennes (les anti- VEGF ou les corticoïdes) pour leur effet à court terme et la photocoagulation au laser pour ses effets à long terme.

Le but de notre étude est de rapporter notre expérience concernant injections intra vitréennes de Bevacizumab (Avastin®) sur l'évolution de l'œdème maculaire diabétique comme traitement nouvellement proposé, en évaluant essentiellement le résultat fonctionnel par la mesure de l'acuité visuelle et anatomique par le biais de la tomographie par cohérence optique (OCT).

Il s'agit d'une étude rétrospective de 120 patients traités par injection intravitréennes de Bevacizumab. Une comparaison de l'épaisseur rétinienne et de l'acuité visuelle est effectuée avant et après le traitement, L'administration des anti-VEGF en intravitréen a prouvé son efficacité à court terme sur l'amélioration de la fonction visuelle. Sa technique est simple à réaliser, et elle semble être une alternative de traitement dans l'œdème maculaire diabétique.

Cependant, d'autres facteurs interviennent dans le pronostic notamment l'ancienneté de la maculopathie, le délai de prise en charge et les anomalies structurelles objectivées à l'OCT.



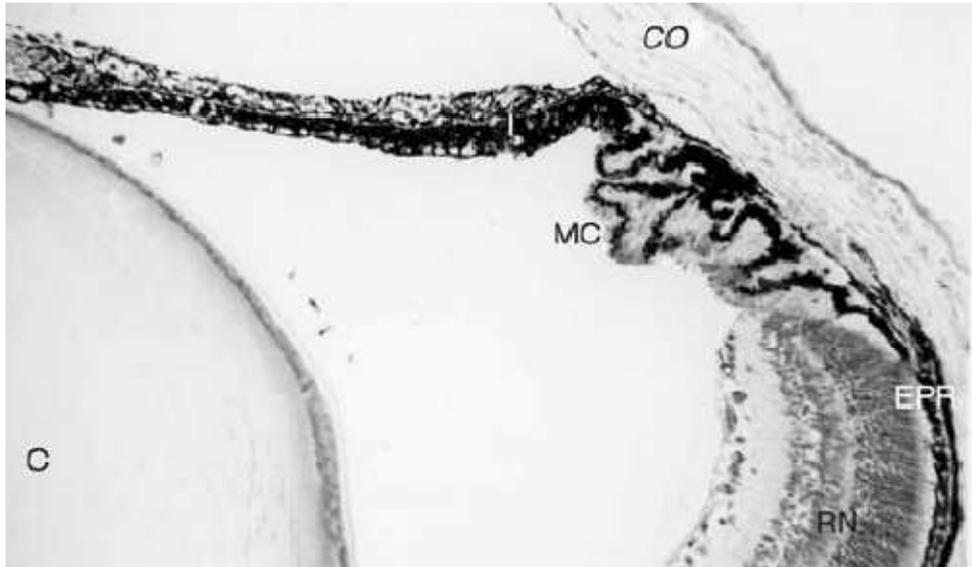
# **RAPPEL ANATOMIQUE**

## I-ANATOMIE MACROSCOPIQUE

La rétine est une fine tunique transparente *in vivo*, laissant apparaître la vascularisation choroïdienne. C'est cette transparence qui donne son aspect rose orangé au fond d'œil. La rétine est transparente car elle est dans un état de relative déshydratation. En cas de décollement, et très rapidement après la mort, la rétine devient blanchâtre.

### 1-Ora serrata

La rétine s'étend de l'ora serrata en avant jusqu'au nerf optique au pôle postérieur du globe oculaire. L'ora serrata est la zone où la limite antérieure de la rétine est en continuité avec l'épithélium non pigmenté de la pars plana (Fig. 1,2). Dans cette zone de la rétine, les bâtonnets sont absents et remplacés par des cônes dont la morphologie est altérée comparée aux autres cônes rétinien [1]. Les couches nucléaires fusionnent et la couche plexiforme externe disparaît. Les couches des cellules ganglionnaires et les fibres nerveuses s'interrompent environ 0,5 mm en arrière de l'ora serrata. Des travaux récents ont montré l'existence de jonctions adhérentes et de jonctions serrées focales entre les membranes des cellules de l'épithélium ciliaire et les cellules adjacentes chez le lapin à ce niveau [2]. L'ora serrata est dentelée dans la région nasale et beaucoup plus lisse dans la région temporale. On compte entre 17 à 34 indentations, réparties de façon irrégulière avec parfois de larges zones dépourvues de toute indentation (Fig. 3A). Les zones qui séparent les dents de l'ora sont appelées les baies de l'ora serrata. Les dents de l'ora peuvent se projeter en avant de la rétine de 0,5 mm jusqu'à 2,5 mm. On peut trouver des zones où les baies sont encerclées laissant une zone de rétine centrale.



*Figure 1: Image en microscopie optique d'une coupe semi-fine de la rétine montrant la localisation de la marge ciliaire (MC) contenant les cellules souches de la rétine. La marge ciliaire est composée de cellules pigmentées recouvrant les muscles lisses ciliaires. Inclusion en historésine. Coloration au bleu de toluidine. C : cristallin ; CO : cornée ; EPR : épithélium pigmenté de la rétine ; I : iris ; RN : rétine neurale. Cliché de E. Picard et J.-C. Jeanny.*

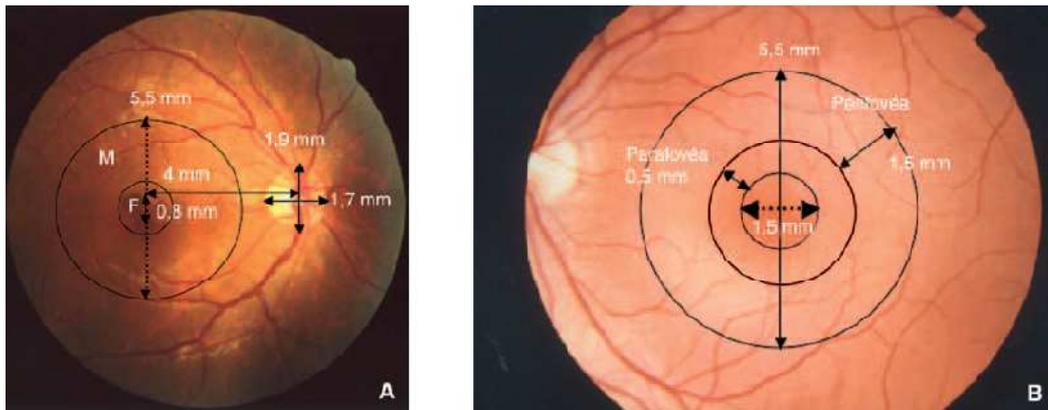


Figure 2: Photographies du fond d'oeil avec repères anatomiques et dimension des différentes zones rétiniennes. En particulier, repère des zones de la rétine centrale. A. Photographie d'un fond oeil droit. M : macula ; F : fovéa. B. Photographie d'un fond d'oeil gauche.

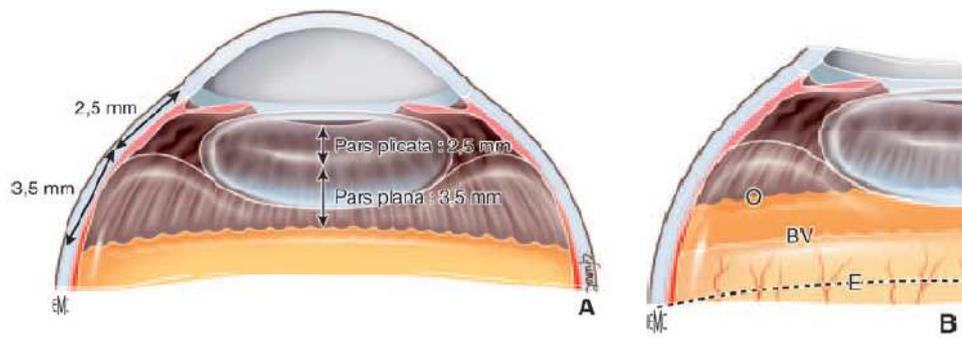
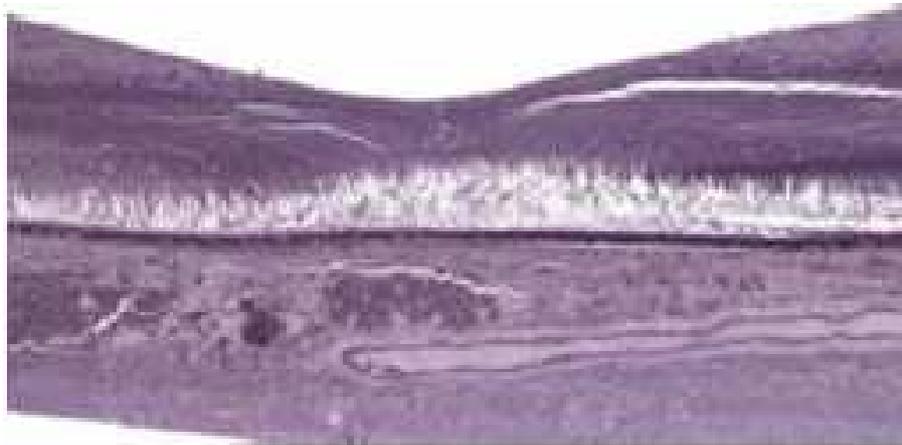


Figure 3: Représentation schématique macroscopique de la rétine antérieure.

A. Pars plana. B. Rapports anatomiques entre l'ora serrata (O), la base du vitré (BV) et l'équateur du globe oculaire (E).

En avant de l'ora serrata, la pars plana est une zone de 3 mm de long en nasal et de 4,5 mm en temporal. Les sclérectomies postérieures sont réalisées dans la pars plana antérieure en avant de l'ora serrata et de l'insertion de la base du vitré (Fig. 3B). Chez le patient myope, l'ora serrata peut être déplacée postérieurement, proportionnellement à l'importance de la longueur axiale, ce qui doit être pris en compte dans la chirurgie du décollement de rétine chez ces patients. Le diamètre transverse interne de l'œil emmétrope adulte est d'environ 22 mm et son diamètre externe de 24 mm, la sclère et la choroïde faisant environ 1 mm. La sclère mesure 500 à 800  $\mu\text{m}$  d'épaisseur au limbe, 500  $\mu\text{m}$  à l'équateur, 1 mm au niveau du nerf optique et 300  $\mu\text{m}$  en arrière de l'insertion des muscles extra oculaires.

La rétine couvre environ 15-16 mm du diamètre interne de l'œil et 72 % de la surface de la sphère oculaire.



*Figure 4: Coupe histologique centrée sur la macula. La dépression centrale constitue la fovéa.*

## **2-Épaisseur rétinienne**

La rétine est un tissu fin, dont l'épaisseur est inférieure à 500  $\mu\text{m}$ . L'épaisseur rétinienne varie en fonction de sa localisation, proportionnellement à sa structure anatomique. En extrême périphérie, l'épaisseur rétinienne est environ de 100  $\mu\text{m}$ , puis elle s'épaissit à 180-240  $\mu\text{m}$  jusqu'à l'aire maculaire, où la rétine humaine est la plus épaisse mesurant environ 400-500  $\mu\text{m}$ . L'épaisseur minimale de la rétine se trouve au niveau de la fovéa qui mesure 130  $\mu\text{m}$  (Fig. 2,4). La rétine nasale est légèrement plus épaisse que la rétine temporale, ce qui correspond à une densité de bâtonnets plus importante en rétine nasale.

## **3-Papille optique**

La tête du nerf optique est visible macroscopiquement sous forme d'un disque, la papille optique, à l'émergence des artères et veines rétiniennes, est de couleur rosée, plus claire que celle de la rétine. Le diamètre de la papille est variable, en moyenne de 1,9 mm (1-3 mm) dans son axe vertical, et 1,7 (0,9-2,6) dans son axe horizontal, de sorte qu'elle peut être légèrement allongée verticalement. La surface moyenne de la papille est de 2,7 mm<sup>2</sup> (0,8-4,7 mm<sup>2</sup>) (Fig. 3).

## **4-Zones anatomiques rétiniennes distinctes**

La macula (Fig. 4) est une zone de la rétine postérieure qui mesure 5,5 mm de diamètre et dont le centre est situé à 4 mm en temporal et 0,8 mm inférieurement au centre de la papille. On repère facilement cette zone par la présence d'un pigment jaunâtre xanthophylle, plus visible chez le sujet jeune, et par la raréfaction des vaisseaux rétiniens en son centre (Fig. 4).

La macula est divisée en plusieurs zones concentriques correspondant à la

structure microscopique. Le centre de la macula est une zone de 1,5 mm de diamètre (ou un diamètre papillaire) formant une dépression. Son centre (0,35 mm de diamètre) est la fovéola. Elle est la zone la plus mince de la rétine (environ 130  $\mu\text{m}$ ), très riche en cônes et en pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine). Son fond est reconnu comme le point central ou « umbo ».

La fovéola et sa périphérie (une zone d'environ 0,5 mm de diamètre) sont dépourvues de capillaires rétinien. On appelle cette zone, la « zone avasculaire centrale ».

Autour de la fovéa, une zone de 500  $\mu\text{m}$  de diamètre correspond à la région où la rétine est la plus épaisse, du fait d'une plus grande densité de cellules ganglionnaires, de la nucléaire interne et de la couche des fibres de Henle, qui correspond aux axones déportés de cônes et de prolongements de cellules gliales de Müller. Cette zone est appelée la zone parafovéolaire.

Enfin, la dernière zone concentrique la plus externe correspond à une zone où la rétine s'amincit, c'est la zone périfovéolaire, qui mesure 1,5 mm de diamètre (Fig. 4).

La zone de rétine postérieure ou proche périphérie rétinienne est une zone de 1,5 mm située autour de la région maculaire. La rétine de moyenne périphérie correspond à une zone de 3 mm en arrière. La rétine d'extrême périphérie s'étend sur 9-10 mm du côté nasal et sur environ 16 mm du côté temporal jusqu'à l'ora serrata.

Au niveau de l'extrême périphérie de la rétine, le vitré est adhérent sur 2 à 6 mm. Cette zone d'adhérence est appelée la base du vitré.

Le bord antérieur de la base du vitré est situé à 5 mm du limbe sur tous les méridiens. Son adhérence dans la pars plana est donc plus antérieure du côté temporal que du côté nasal. La réalisation de sclérotomie postérieure à moins de

5 mm du limbe permet d'éviter une pénétration dans la base du vitré et le risque de traction sur des lésions préexistantes.

La base du vitré s'étend postérieurement à l'ora serrata de 2 mm en temporal et de 3 mm en région nasale. Cette zone d'insertion postérieure n'est pas toujours bien définie, et peut évoluer avec une myopisation du globe et avec l'âge, expliquant une migration graduelle postérieure possible de la base du vitré.

La base du vitré ne peut pas être disséquée de la rétine interne sous-jacente, car il n'y a pas de plan de dissection, ni de clivage entre le vitré et la rétine et la pars plana.

## II-ANATOMIE MICROSCOPIQUE

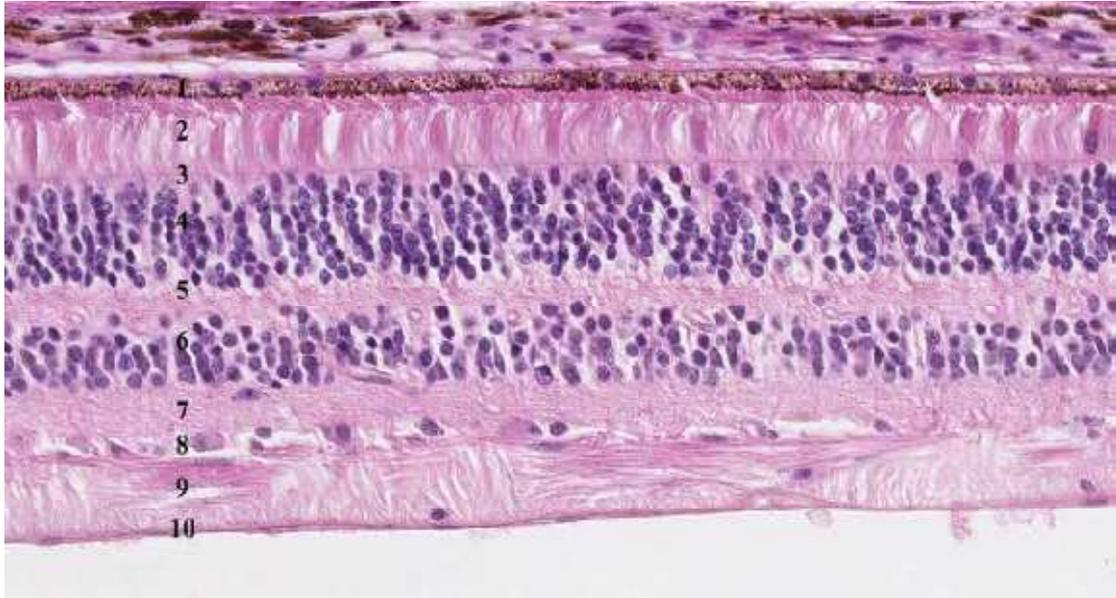


Figure 5: Coupe de la rétine, qui est constituée de dix couches.

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

La structure histologique de la rétine varie selon que l'on se trouve proche de l'ora serrata ou bien dans la région maculaire. En dehors de ces zones spécifiques, l'anatomie microscopique de la rétine varie peu sinon du point de vue du nombre de couches de noyaux de photorécepteurs classiquement, on distingue dix couches de l'extérieur vers l'intérieur du globe oculaire:

- la couche des cellules de l'EPR ;
- les segments externes et internes des photorécepteurs ;
- la membrane limitante externe, lieu de connexion des cellules gliales de Müller avec les segments internes des photorécepteurs et des photorécepteurs entre eux par des systèmes de jonctions adhérentes et serrées ;
- la couche de noyaux des photorécepteurs ou couche nucléaire externe ;
- la couche plexiforme externe formée par les synapses entre les cellules bipolaires et les photorécepteurs et avec les cellules horizontales. Ces dernières modulent le message nerveux transmis par la voie directe ;
- la couche des noyaux des cellules horizontales, bipolaires, amacrines et des cellules gliales de Müller, ou couche nucléaire interne. La région externe contient les corps cellulaires des cellules horizontales, la partie centrale les noyaux des cellules bipolaires et des cellules gliales de Müller, la partie la plus interne les cellules amacrines. Mais cette organisation n'est pas constante particulièrement en ce qui concerne les cellules amacrines, qui peuvent être déplacées ;
- la couche plexiforme interne constituée par les dendrites des cellules ganglionnaires et les axones des cellules bipolaires ;
- la couche des cellules ganglionnaires (contenant des cellules amacrines déplacées) ;

- La couche des fibres nerveuses est constituée par les axones des cellules ganglionnaires qui forment le nerf optique relié au cerveau ;
- La membrane limitante interne est une expansion membraneuse composée des pieds internes des cellules gliales de Müller. Nous débutons la description de la rétine par les couches cellulaires les plus externes. En dedans de la sclère, la choroïde constitue l'uvée postérieure, qui comporte comme nous l'avons vu plusieurs niveaux de vaisseaux mais aussi des cellules telles que des fibroblastes, des mélanocytes, des plasmocytes et des cellules dendritiques. La membrane basale de la choriocapillaire constitue la couche la plus externe de la membrane de Bruch, qui comporte cinq couches différenciées. De l'intérieur vers l'extérieur on distingue : la membrane basale de l'EPR, une couche interne de fibres collagènes, une couche élastique, une couche externe de fibres collagènes et la membrane basale de la choriocapillaire. La couche élastique et la membrane basale de la choriocapillaire présentent des zones de discontinuité, mais qui ne s'affrontent pas. L'épaisseur de la membrane de Bruch varie du pôle postérieur à la périphérie. Elle fait 2-4  $\mu\text{m}$  autour du nerf optique et 1-2  $\mu\text{m}$  en périphérie de la rétine. Elle est formée d'élastine, de collagène de types I, II, III, IV, V, XI et à un degré moindre, de collagène IX et XII. Elle contient aussi de la laminine, de la fibronectine, des héparanes sulfates protéoglycanes et du nidogène-entactine.

### **1-Épithélium pigmentaire de la rétine**

La monocouche d'EPR est un élément majeur dans la rétine, non seulement en raison de ses propriétés physiques de barrière hémato rétinienne, de ses propriétés optiques, mais surtout, en raison de ses nombreuses activités

métaboliques.

Elle occupe une situation stratégique entre les photorécepteurs et la choriocapillaire et son intégrité est fondamentale pour le fonctionnement normal de la rétine, en particulier des photorécepteurs (Fig. 6-1). Si l'EPR est détruit mécaniquement ou chimiquement, photorécepteurs et choriocapillaires s'atrophient.

Elle est responsable de l'adhésion de la rétine neurale, à la fois par l'interdigitation de ses villosités avec les photorécepteurs mais encore plus en raison de l'existence d'une pompe ionique (Fig. 6-4 à 6). Elle est directement impliquée dans le système visuel par son activité métabolique au niveau de la transduction visuelle, mais aussi par la phagocytose des segments externes « usagés » des photorécepteurs.

Elle est le site de synthèse ou de stockage de nombreux facteurs de croissance (FGF, VEGF et *transforming growth factor* [TGF] $\beta$ ) et interagit avec les types cellulaires avoisinants, en particulier les photorécepteurs.

La monocouche d'EPR est constituée de cellules de forme hexagonale (4 à 6 millions, mais de nombre variable selon l'âge et leur localisation périphérique ou maculaire ; 5 000 cellules/mm<sup>2</sup> dans la fovéa, 2 000 cellules/mm<sup>2</sup> en périphérie). Au pôle postérieur, les cellules sont hautes (14  $\mu$ m) et longues (10-14  $\mu$ m). À l'ora serrata, elles sont plus plates et plus larges (60  $\mu$ m) (Fig. 6-3). Certaines sont binucléées. La liaison des cellules entre elles s'opère par jonctions serrées (Fig. 8-4).

La membrane plasmique de la cellule épithéliale pigmentée présente de nombreuses villosités aux pôles apical et basal, qui permettent une augmentation de la surface d'échange, des échanges métaboliques entre EPR et choriocapillaire et un transport ionique actif au travers de l'EPR (Fig.6-6).

La face latérale de la membrane plasmique est régulière. Elle est pourvue de zonulae occludentes (jonctions intercellulaires serrées, fusion de deux membranes cellulaires adjacentes) et zonulae adherentes (espace intercellulaire 200 Å) pour constituer une barre terminale à l'extrémité supérieure de la cellule. Elle empêche le passage passif des macromolécules entre choroïde et photorécepteurs. Il existe aussi parfois des desmosomes basaux (matériel intercellulaire associé à des tonofilaments) (Fig.6-3). Sur la face interne, il y a un contact intime des cellules de l'EPR avec les segments externes des photorécepteurs (Fig. 6-4).

Une cellule de l'EPR est en contact avec 30 à 45 segments externes de photorécepteurs. Deux types de villosités sont impliqués dans la phagocytose : des longues (5 à 7 µm, extension entre les segments externes) et des courtes (3 à 4 µm, manchon autour de l'extrémité des segments externes). Les segments externes des cônes n'atteignent pas la surface apicale de l'EPR, mais les microvilli. On note aussi la présence de phagosomes dans la portion apicale de la cellule de l'EPR, ceux-ci contenant des inclusions lamellaires de membranes des photorécepteurs, à différents stades de leur dégradation. Différents types de grains de pigments sont enfin présents dans les cellules épithéliales. Les deux principaux sont la mélanine et la lipofuchsine. La mélanine est située au sommet de la cellule. Elle permet l'absorption de l'excès de photons. Les mélanosomes constituent les différents stades de la mélanisation pour résulter dans la formation des grains de mélanine. Ces grains sont de grande taille et de forme elliptique ou circulaire (diamètre : 1 à 3 µm). La lipofuchsine est dans la portion centrale et basale de la cellule. Elle apparaît sous forme de grains, qui s'accumulent avec l'âge et sont moins denses aux électrons que les grains de mélanine. Ils sont constitués de lipides non digérés et de résidus protéiques

entourés d'une membrane. Des granules contenant à la fois mélanine et lipofuchsine (grains de mélanolipofuchsine) sont aussi constitués progressivement et situés dans la zone périnucléaire de la cellule épithéliale pigmentée.

Chaque cellule de l'EPR participe au renouvellement des articles externes de 30 à 40 photorécepteurs. Ce renouvellement est permanent et rapide. Chaque jour, 30 à 100 disques sont synthétisés et un nombre identique de disques utilisés sont phagocytés. La phagocytose est importante pour la survie des photorécepteurs. Sur une période de 80 ans, chaque cellule de l'EPR dégrade près de 100 millions de disques membranaires. Chaque jour, une cellule de l'EPR ingère et dégrade un volume de segments externes équivalent à 7 % de son propre volume.

Dix à 30 disques sont ingérés simultanément. L'ingestion concerne de 25 à 30 000 disques par jour. Ils sont isolés et entourés par les membranes plasmiques des photorécepteurs et des cellules épithéliales, qui ne fusionnent pas. Les disques isolés dans la vacuole d'endocytose sont véhiculés du pôle apical de la cellule de l'EPR vers la moitié basale où ils fusionnent avec les lysosomes primaires. Ces organites comportent un arsenal d'enzymes permettant une digestion complète des membranes constituant les segments externes. Après digestion, certains composants membranaires sont réutilisés par l'EPR ou les photorécepteurs pour permettre le renouvellement rapide membranaire. Les produits de dégradation sont excrétés vers la choroïde. La digestion incomplète des disques et le réarrangement anormal des acides gras polyinsaturés membranaires conduisent à la formation, puis à l'accumulation avec l'âge, de lipofuchsine et de déchets. Leur exocytose peut s'accompagner d'une accumulation de matériel hydrophobe dans la membrane de Bruch, et d'une

réduction de sa perméabilité à l'eau.

La capacité de phagocytose des cellules de l'EPR permet un renouvellement total des articles externes des bâtonnets en 10 jours chez l'homme (chez le singe Rhésus, 13 jours dans la région parafovéale, 9 jours en périphérie de la rétine). Le taux de renouvellement des segments externes est plus lent pour les cônes que pour les bâtonnets. Ce processus présente une dépendance vis-à-vis d'un rythme circadien. Pour les bâtonnets, un pic de séparation et de phagocytose des disques s'observe le matin, immédiatement après le début de l'exposition à la lumière.

L'EPR joue un rôle important dans le stockage et le métabolisme de la vitamine A et de ses composés apparentés, les rétinoïdes. La photoréception implique un *bleaching* des pigments visuels, et l'EPR est requis pour la régénération de ces pigments.

L'EPR contrôle les échanges de nutriments solubles dans l'eau et de métabolites entre la choroïde et l'espace sous-rétinien, du fait de la présence de jonctions serrées qui lient les cellules entre elles et empêchent une voie de passage paracellulaire.

L'EPR absorbe  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  et  $\text{K}^+$ . Plusieurs mécanismes de transport de ces ions ont été identifiés, tant au niveau de la membrane plasmique apicale (côté rétine) que basale (côté choroïde). D'autres mécanismes de transport ont aussi été décrits pour l'acide lactique, le glucose, l'acide gamma aminobutyrique (GABA), la fluorescéine et les acides aminés.

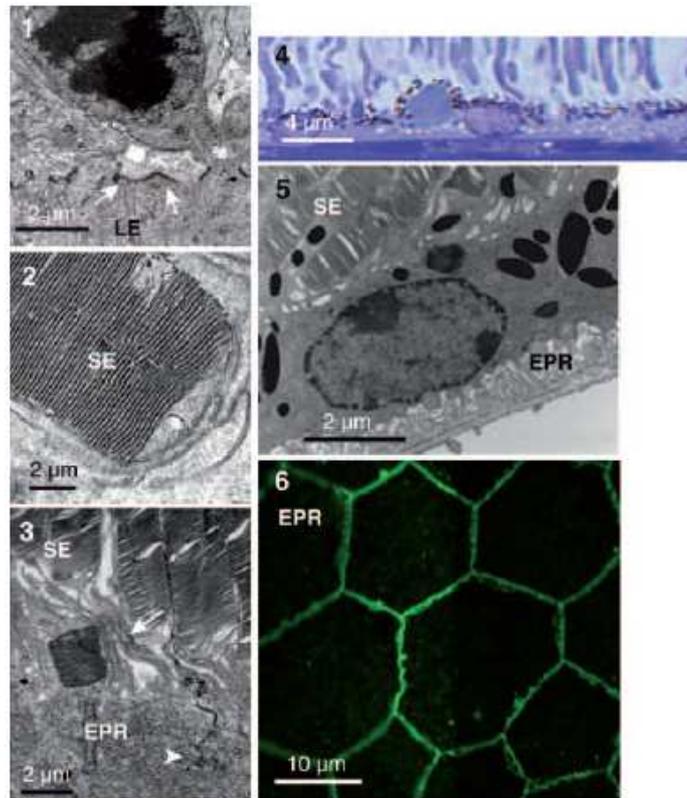


Figure 6: Rétine externe et épithélium pigmentaire de la rétine (EPR).

*LE : limitante externe ; SE : segment externe. 1 à 3. Photo d'une coupe de rétine de souris en microscopie électronique à transmission montrant la LE, formée des jonctions serrées entre les cellules gliales de Müller et les segments des photorécepteurs (1), un SE de photorécepteur avec l'empilement des disques (2), une cellule de l'EPR avec des jonctions serrées (tête de flèche), les digitations entre les SE (flèche), et les SE (3). 4. Photo d'une coupe semi-fine de rétine en microscopie optique après coloration au bleu de toluidine, montrant les cellules EPR avec leurs digitations et les granules de pigment apicaux. 5. Photo d'une coupe de rétine en microscopie électronique montrant une cellule EPR avec les digitations apicales et les vacuolisations basales. 6. Montage à plat d'un EPR de rat avec marquage des jonctions serrées par un anticorps dirigé contre l'occludine, marqué à la fluorescéine (vert).*

## 2-Photorécepteurs

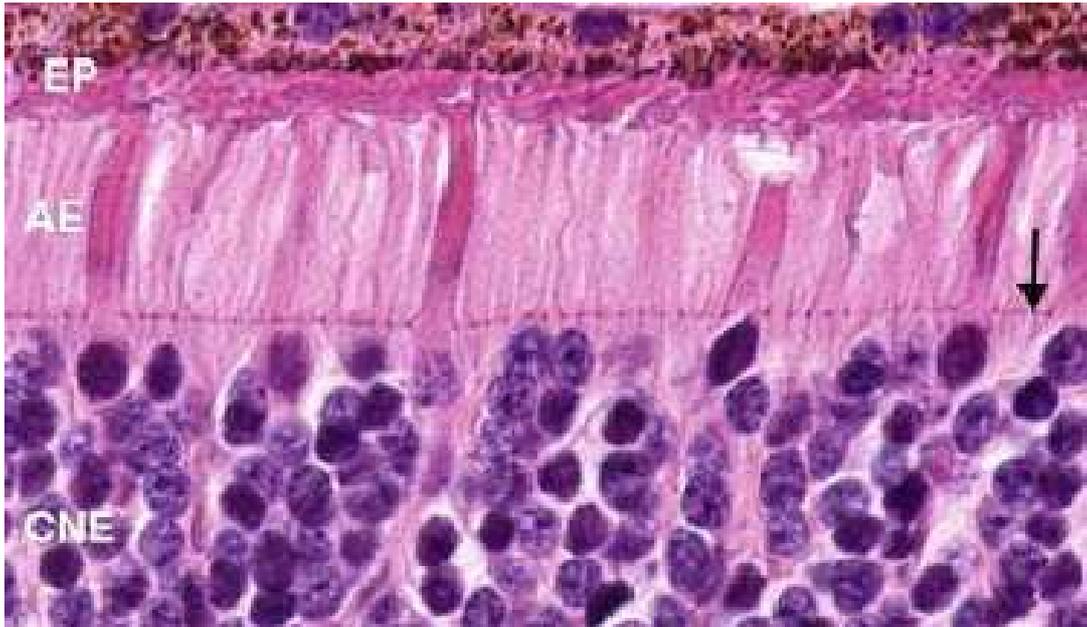


Figure 7: Coupe de la rétine centrée sur les photorécepteurs.

Ils reposent sur l'épithélium pigmentaire (EP) et comportent un article externe (AE) et un noyau situé dans la couche nucléaire externe (CNE). La membrane limitante externe (flèche) limite l'espace sous-rétinien (au-dessus) et constitue une barrière à la diffusion des grosses molécules.

Les photorécepteurs portent des noms reflétant leur forme :les bâtonnets et les cônes. Les bâtonnets sont fins tandis que les cônes sont plus robustes et présentent une forme conique. Ces cellules très polarisées sont constituées de quatre compartiments (Fig. 6).

- **Segment externe**

Le segment externe ou pôle du photorécepteur constitue la partie photosensible du photorécepteur. Il est formé par des replis de la membrane plasmique, créant un empilement de saccules ou disques (environ 1 000 disques par photorécepteur). Ces disques sont sans cesse renouvelés et phagocytés par les cellules de l'EPR (Fig. 6-4). Le segment externe des cônes est constitué d'invaginations horizontales de la membrane plasmique. Le segment externe des bâtonnets, de forme plus allongée, est constitué dans sa partie inférieure d'invaginations membranaires horizontales et dans sa partie supérieure de disques membranaires individualisés (Fig. 6-3). Les segments externes des bâtonnets et des cônes contiennent les photopigments. Ils sont entourés par les microvilli (3 à 10  $\mu\text{m}$ ) des cellules de l'EPR.

- **Segment interne**

Il contient la machinerie métabolique du bâtonnet et est lui même divisé en deux parties : l'ellipsoïde et le myoïde. L'ellipsoïde est particulièrement riche en mitochondries et en microfilaments organisés en faisceaux. Le myoïde, situé dans la partie inférieure du segment interne, contient un réticulum endoplasmique rugueux abondant et un appareil de Golgi très développé. Les segments internes des cônes sont plus larges que ceux des bâtonnets, ils ont une forme plus allongée dans la région fovéolaire. Les segments internes sont séparés entre eux par des prolongements de cellules gliales de Müller. Le segment interne et le segment externe sont reliés par un cil connecteur. Neuf

tubules ciliaires émanent du myoïde et s'engagent à des niveaux variables dans le segment externe. Les segments externes des cônes se raccourcissent en périphérie, alors que ceux des bâtonnets gardent une longueur constante.

- **Membrane limitante externe**

Ce n'est pas une véritable membrane mais plutôt une zone de densification (Fig. 6-1) située entre la couche nucléaire externe et les segments internes des photorécepteurs. Ces densifications correspondent à des jonctions adhérentes entre les photorécepteurs et les cellules gliales de Müller. Il apparaît de plus en plus clairement que ces zones d'adhérence ont des composants spécifiques au niveau des cônes. Au cours du développement, la membrane limitante externe se forme avant l'apparition des segments externes. La membrane limitante externe s'étend de l'ora serrata au bord de la papille optique. Elle suit la courbe postérieure du globe sauf au niveau de la région maculaire, où les cônes fovéaux s'allongent. La description ultrastructurale précise de la membrane limitante externe revient à Spitznas qui, en 1970, montre la présence de zonula adherentes (ou barre terminale) entre les cellules gliales de Müller et les photorécepteurs (cônes et bâtonnets), entre les cellules de Müller, et plus rarement entre les photorécepteurs.

- **Couche nucléaire externe**

Elle contient les corps cellulaires où est situé le noyau. Les noyaux des cônes sont légèrement plus gros que ceux des bâtonnets et contiennent moins d'hétérochromatine, ce qui explique leur plus faible réactivité aux colorants nucléaires.

À proximité du bord nasal de la papille, la couche nucléaire externe mesure 45  $\mu\text{m}$  et contient huit à neuf rangées de noyaux. L'épaisseur en temporal de la papille est de 22  $\mu\text{m}$  avec seulement quatre rangées de noyaux, puis augmente

jusqu'à atteindre 50  $\mu\text{m}$  et dix rangées de noyaux au niveau fovéolaire. Sur le reste de la surface rétinienne, à l'exception de l'ora serrata, la couche nucléaire externe mesure 27  $\mu\text{m}$ , contenant une rangée unique de noyaux de cônes à proximité de la membrane limitante externe et quatre rangées de noyaux de bâtonnets en dedans. Les noyaux de bâtonnets mesurent 5,5  $\mu\text{m}$  de diamètre alors que celui des cônes est légèrement plus grand, de 6 à 7  $\mu\text{m}$ . Au niveau de la fovéa, les noyaux de cônes peuvent être déplacés en dehors de la membrane limitante externe. Les cônes bleus (environ 10 à 15 % des cônes) peuvent être distingués morphologiquement par un segment interne un peu plus long et de petites extrémités synaptiques.

Le pédicule synaptique contient des faisceaux de microfilaments, des microtubules et des rubans synaptiques entourés de nombreuses vésicules. Ce pédicule, appelé aussi pôle neurotransmetteur, libère des neurotransmetteurs et principalement le glutamate.

Dans la rétine de mammifères, il existe un seul type de bâtonnet et quatre types de cônes spécifiques de chaque couleur détectée (rouge, bleu, vert et violet). Environ 50 à 55% des cônes sont sensibles à la lumière verte et 33 à 35% à la lumière rouge.

Les bâtonnets sont responsables de la vision périphérique, la détection de mouvement et la vision nocturne (ou vision scotopique). Ils ont la plus grande sensibilité puisqu'un seul photon est capable d'exciter un bâtonnet. Les cônes, moins nombreux, sont responsables de la vision diurne (ou vision photopique) et permettent de différencier les couleurs. La rétine humaine contient en moyenne 4,6 millions de cônes (4,08- 5,29, données recueillies sur huit rétines humaines) avec une densité fovéolaire maximale d'environ 190 000 cônes/ $\text{mm}^2$  (mais avec d'importantes variations possibles). Le diamètre horizontal de la zone fovéolaire

dépourvue de bâtonnets est d'environ 350  $\mu\text{m}$ . Les bâtonnets sont en moyenne au nombre de 92 millions (77,9 - 107,3, données recueillies sur huit rétines humaines) et leur densité maximale est observée autour du nerf optique. La densité des bâtonnets est plus importante en rétine nasale qu'en rétine temporale, et en rétine inférieure qu'en rétine supérieure [5]. Les cônes centraux sont plus fins qu'un bâtonnet et leurs segments externes sont très allongés. Au niveau fovéolaire, il n'y a pas de cônes bleus et l'arrangement des cônes forme une mosaïque régulière ; les segments internes des cônes étant séparés de moins de 2,5  $\mu\text{m}$ . En périphérie de la fovéa, les bâtonnets commencent à apparaître avec une densité qui atteint 100 000/  $\text{mm}^2$  à une distance de 1,5 mm du centre de la fovéa.

De façon intéressante, des études morphologiques ont montré que la densité des cônes est très stable au cours de la vie et ne décroît pas avec l'âge contrairement à la densité des bâtonnets centraux qui diminue de plus de 30 % dans les 3 mm centraux à la neuvième décennie de la vie. Ceci suggérerait une plus grande fragilité des bâtonnets [6].

- **Spécificité morphologique des cônes fovéolaires**

Le diamètre fovéolaire dépourvu de bâtonnets mesure environ 570  $\mu\text{m}$ , contenant 35 000 cônes. La fovéola contient 2 500 cônes régulièrement compactés et orientés verticalement. Les cônes fovéaux mesurent 80  $\mu\text{m}$  de long, leurs segments internes 20 à 30  $\mu\text{m}$  et leurs segments externes 45  $\mu\text{m}$ . Les noyaux de cônes fovéaux mesurent 7  $\mu\text{m}$  de diamètre. L'arrangement des cônes fovéolaires forme une mosaïque régulière, les segments internes étant séparés de 0,3  $\mu\text{m}$  par des prolongements de cellules gliales de Müller. Les mitochondries sont régulièrement dispersées dans les segments internes. Sur le bord de la fovéa, on compte dix rangées de noyaux, mais la couche nucléaire

externe s'amincit considérablement au centre de la fovéa, où on ne compte plus que deux ou trois rangées de noyaux.

Les photorécepteurs sont des neurones très spécialisés, seuls capables de phototransduction. La phototransduction, effectuée par les photorécepteurs, englobe les étapes qui vont de la détection du photon lumineux jusqu'à l'ébauche d'une réponse sensorielle. Il s'agit de la transformation d'une énergie électromagnétique purement physique, en une énergie métabolique qui correspond à la genèse d'un signal électrophysiologique. Les étapes purement biochimiques de la phototransduction sont bien décrites au niveau du bâtonnet alors qu'elles restent hypothétiques au niveau du cône.

### **3-Couche plexiforme externe**

Elle est formée des synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires et horizontales, lesquelles forment une couche plus épaisse, la « couche des fibres de Henle », dans la région maculaire (50  $\mu\text{m}$ ). Dans les autres régions de la rétine, la plexiforme externe ne fait que quelques micromètres et se rétrécit en rétine périphérique. Les prolongements des cellules gliales de Müller se trouvent également dans cette couche.

### **4-Couche nucléaire interne**

Elle contient quatre types de cellules, les cellules horizontales, les cellules bipolaires, les cellules amacrines et les cellules gliales de Müller.

Certaines cellules amacrines peuvent se trouver dans la couche des cellules ganglionnaires, on les qualifie de « déplacées ». Des cellules interplexiformes ont leurs noyaux dans la couche nucléaire interne et des prolongements synaptiques à la fois dans les plexiformes interne et externe.

Au niveau fovéolaire, la couche nucléaire interne s'interrompt.

### **5-Couche plexiforme interne**

Elle est le siège des synapses entre les cellules bipolaires et amacrines et les cellules ganglionnaires. Son épaisseur varie de 18 à 36  $\mu\text{m}$  et elle est absente au niveau de la fovéa. Une organisation ultrastructurale en trois rangées est décrite.

## 6-Couche des cellules ganglionnaires

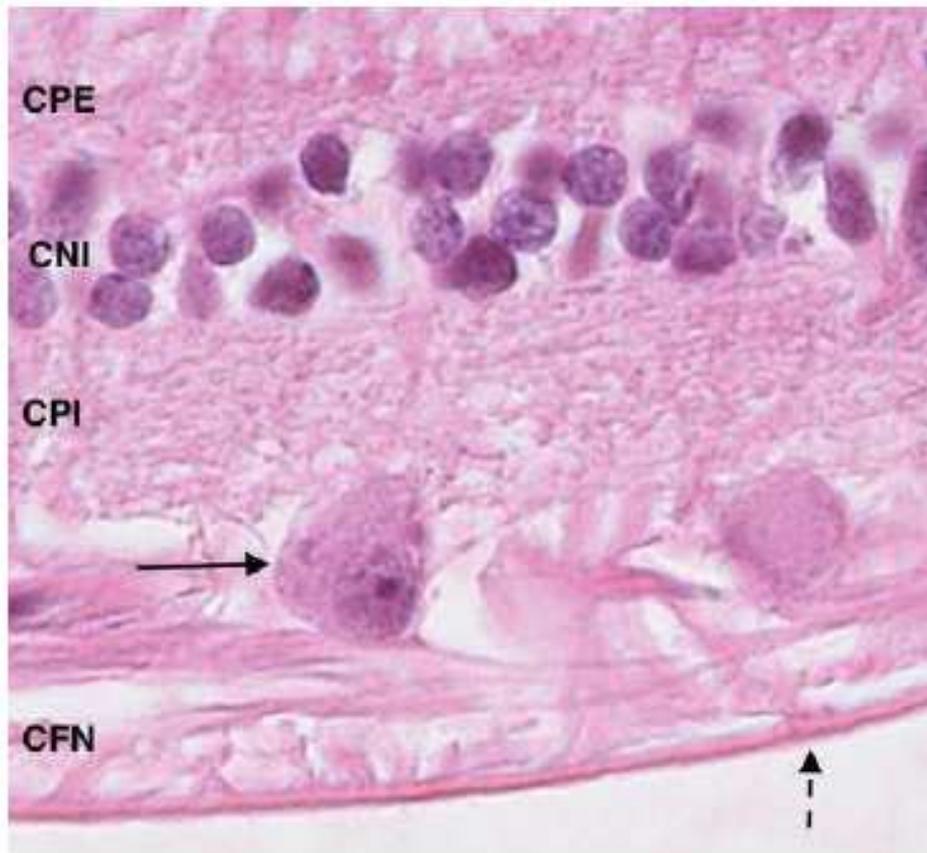


Figure 8: Coupe centrée sur les cellules ganglionnaires.

*Ce sont des cellules avec un noyau central, dans un cytoplasme éosinophile avec un aspect « d'oeuf sur le plat » (flèche). Cette couche sépare la couche plexiforme interne (CPI) de la couche des fibres nerveuses (CFN). La rétine est séparée du vitré par la membrane limitante interne (flèche en pointillés). En interne, présence des noyaux de la couche nucléaire interne (CNI) et de la couche plexiforme externe (CPE).*

Les cellules ganglionnaires sont les neurones qui collectent l'information visuelle pour la transmettre au système nerveux central. Leurs noyaux sont localisés dans la couche nucléaire la plus interne de la rétine, dénommée la couche des cellules ganglionnaires, mais on peut également trouver plus rarement des noyaux de cellules ganglionnaires dans la plexiforme interne et dans la nucléaire interne. Les cellules ganglionnaires sont de grosses cellules d'environ 10 à 20  $\mu\text{m}$  qui forment des synapses, par l'intermédiaire de leur dendrite, avec les cellules bipolaires et les cellules amacrines dans la couche plexiforme interne. Les signaux des photorécepteurs sont en effet relayés vers les cellules ganglionnaires par un réseau d'interneurones. Chaque type d'interneurones rétiniens (cellules horizontales, bipolaires, amacrines) joue un rôle spécifique dans la mise en forme du signal des photorécepteurs transmis à travers la rétine.

Les axones des cellules ganglionnaires convergent vers la papille pour former le nerf optique. Les cellules ganglionnaires forment une monocouche sauf dans la région parafovéolaire, où elles sont empilées en six-sept couches. Les cellules ganglionnaires forment une monocouche à l'extrémité de la zone périfovéolaire, qui correspond également à la limite postérieure de la rétine centrale. Au niveau de la rétine centrale (5-6 mm centraux, correspondant à un champ visuel central de  $18^\circ$ ), les pigments sont plus concentrés dans les cellules ganglionnaires et parfois également dans les cellules amacrines, particulièrement la lutéine et la zéaxanthine.

Les afférences d'une cellule ganglionnaire sont originaires des photorécepteurs de voisinage dans une aire circonscrite de la rétine, le champ récepteur de cette cellule. Les champs récepteurs des cellules ganglionnaires possèdent deux importantes propriétés. En premier, l'exploration de la rétine à

l'aide d'un stimulus en forme de petite tache lumineuse montre que les champs récepteurs sont globalement circulaires. Deuxièmement, pour la plupart des cellules ganglionnaires, le champ récepteur est divisé en deux parties : une zone circulaire au centre appelée le centre du champ récepteur, et la partie restante, appelée périphérie du champ récepteur. Les cellules ganglionnaires répondent surtout à l'illumination différentielle des parties centrales et périphériques de leurs champs récepteurs. Les cellules ganglionnaires centre-on et centre-off sont présentes en quantités égales et tous les photorécepteurs projettent sur les deux types. Les cellules ganglionnaires sont ainsi spécialisées dans la détection de contrastes et les changements rapides de l'image visuelle.

### **7-Couche des fibres optiques**

La couche des fibres optiques a une épaisseur maximale autour de la papille où les fibres convergent. À ce niveau, son épaisseur mesurée en tomographie à cohérence optique *in vivo* sur des sujets sains est d'environ  $107 \pm 20 \mu\text{m}$  [7]. Histologiquement, l'épaisseur moyenne de la couche des fibres optiques sur un diamètre de 3,5 mm autour du nerf optique est de  $60,3 \pm 19,5 \mu\text{m}$  ( $n = 17$ ), avec des variations en rétine supérieure,  $75,3 \pm 26,5 \mu\text{m}$  par rapport à la rétine inférieure  $69,4 \pm 22,4 \mu\text{m}$  et en rétine nasale  $48,1 \pm 15 \mu\text{m}$  par rapport à la rétine temporale  $49,2 \pm 26,4 \mu\text{m}$  [8].

La taille des axones varie de 0,6 à 2  $\mu\text{m}$  selon le type de cellules ganglionnaires dont ils émergent. Les axones de cellules ganglionnaires forment des fibres entrelacées avec des prolongements des cellules gliales de Müller. Les fibres convergent au nerf optique avec une orientation radiaire, sauf pour ce qui concerne les fibres maculaires qui forment un réseau rectiligne interpapillomaculaire. Le faisceau temporal correspond à toutes les fibres situées

en dehors de la papille et le faisceau nasal à celles situées en dedans de la papille. Le faisceau temporal étant moins dense, le bord temporal de la couche des fibres optiques est moins charnu que le côté nasal. Les fibres optiques peuvent rarement être myelinisées, mais ceci n'est pas la règle, et les fibres nerveuses de la rétine de lapin sont une exception à cette règle.

### **8-Membrane limitante interne**

L'existence de la membrane limitante interne a été longtemps contestée, mais les études ultrastructurales ont pu démontrer qu'une membrane individualisable de 1 à 2  $\mu\text{m}$  existe à l'interface de la rétine et du cortex vitréen. Elle est continue sur toute la surface de la rétine et s'interrompt au niveau des bords de la papille. Les pieds des cellules gliales de Müller reposent sur cette membrane basale. D'autres cellules gliales sont en contact avec elle (en particulier les astrocytes et des cellules microgliales). Du collagène vitréen est adhérent à la face interne de la membrane tandis que la face externe est irrégulière et suit les prolongements de cellules gliales de Müller.

### **9-Cellules gliales de la rétine**

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

Les astrocytes et la microglie sont localisés en situation physiologique basale dans les couches rétinienne internes. La microglie rétinienne, véritable macrophage spécialisé de la rétine, entoure les capillaires rétiens. Les astrocytes sont situés aussi autour des vaisseaux rétiens, sous la membrane limitante optique.

Les cellules gliales de Müller ont leurs noyaux dans la partie médiane de la couche nucléaire interne, mais leurs prolongements cytoplasmiques s'étendent de la membrane limitante interne jusqu'aux segments internes des photorécepteurs. Il n'est pas exclu que leurs prolongements puissent affronter les microvillis des cellules de l'EPR.

- **Cellules gliales de Müller**

Les cellules de Müller sont les principales cellules gliales de la rétine des vertébrés. Comme noté dans les paragraphes précédents, elles sont présentes dans toutes les couches de la rétine car elles traversent radialement toute l'épaisseur de la rétine et sont en contact avec tous les neurones rétiniens (Fig9). Elles sont essentielles dans la création et le maintien de l'architecture rétinienne, servant de support et substrat pour la migration des neurones postmitotiques et la croissance de leurs axones, et supportent la différenciation et la survie neuronale. Leur corps cellulaire est localisé au niveau de la couche nucléaire interne et elles mesurent environ 100  $\mu\text{m}$  de long. L'extrémité interne des cellules gliales de Müller forme un pied, apposé sur la membrane limitante interne, qui constitue leur membrane basale. Des prolongements des cellules gliales de Müller forment des manchons autour des capillaires rétiniens. Les cellules gliales de Müller sont ainsi impliquées dans le contrôle de l'angiogenèse et la régulation du flux sanguin rétinien et contribuent à la formation et au maintien de la barrière hématorétinienne.

Au niveau de la couche nucléaire externe, les prolongements des cellules gliales de Müller entourent les noyaux des photorécepteurs et forment des jonctions adhérentes avec les photorécepteurs au niveau de la partie interne de leurs segments internes et entre elles. Ces jonctions forment la membrane limitante externe.

Au niveau de la fovéa, les cellules de Müller ont une forme conique dont l'apex tronqué est situé au niveau de la limitante externe, dans une zone dénuée de noyaux. La base des cellules de Müller-cône est située au niveau de la limitante interne. Cette morphologie conique a laissé penser pendant longtemps, à tort, qu'il n'y avait pas de cellules gliales de Müller au niveau de la fovéa, comme on peut le trouver rapporté dans certains traités d'anatomie [9]. Les liens étroits qui existent entre les prolongements de cellules gliales de Müller et les cônes fovéolaires ont été à présent bien établis. Les cellules gliales de Müller constituent un lien anatomique entre les neurones rétiniens et les compartiments avec lesquels ils échangent des molécules, à savoir les vaisseaux rétiniens, le vitré et l'espace sous-rétinien. Ce lien n'est pas exclusivement anatomique mais aussi fonctionnel, incluant une symbiose métabolique et le traitement et l'acheminement de l'information visuelle. Les cellules de Müller sont dotées de nombreux canaux ioniques différents, de récepteurs pour des ligands, de molécules de transport transmembranaire et d'enzymes. Elles expriment en particulier l'enzyme, glutamine synthétase, qui convertit les molécules de glutamate internalisées en glutamine. Elles sont responsables du maintien de l'homéostasie du milieu extracellulaire rétinien (ions, eau, neurotransmetteurs et pH). Une de leurs principales caractéristiques est la conductance élevée vis-à-vis du K<sup>+</sup> de leur membrane plasmique. Elles sont impliquées dans le métabolisme du glucose rétinien, apportant aux neurones lactate/pyruvate pour leur métabolisme oxydatif et l'élimination des déchets métaboliques. En outre, les cellules gliales de Müller possèdent deux autres propriétés récemment mises en évidence, la possibilité de servir de progéniteurs neuronaux [10] et un rôle important dans la conduction des photons jusqu'aux photorécepteurs. Les cellules gliales de Müller joueraient en effet le rôle de véritables fibres optiques

naturelles au niveau de la rétine [11].

- **Astrocytes et microglie**

Les astrocytes de la rétine sont de deux types. Des cellules deux fois plus longues que larges, disposées le long des faisceaux de fibres optiques, sans contact vasculaire, et une autre population de cellules astrogliales étoilées qui traversent la couche des fibres optiques établissent des contacts non spécialisés avec les vaisseaux rétiniens. La plus grande densité de cellules astrogliales est observée autour du nerf optique et le long des faisceaux de fibres [12].

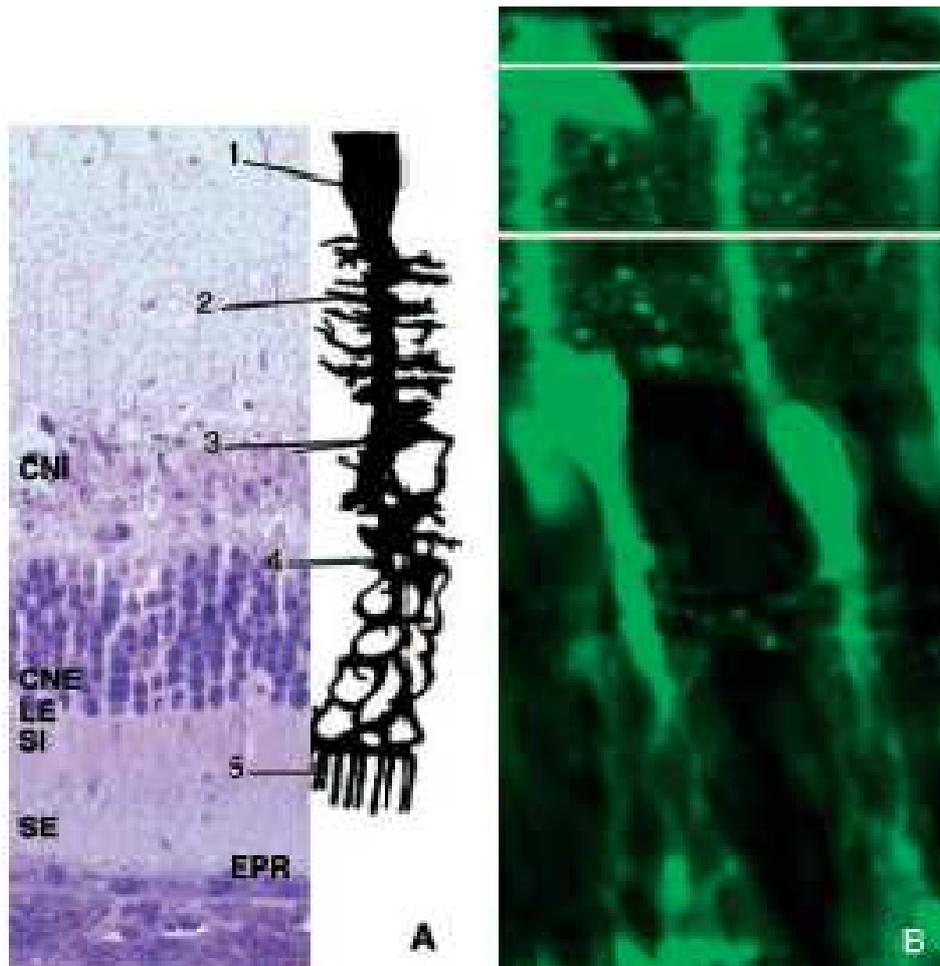


Figure 9: Représentation des cellules gliales de Müller.

A. Coupe d'une rétine de souris en semi-fine marquée au bleu de toluidine et représentation schématique en regard d'une cellule gliale de Müller (qui n'est pas à l'échelle) montrant les rapports entre les différentes parties de la cellule et les couches de la rétine. EPR : épithélium pigmentaire de la rétine ; SE : segments externes ; SI : segments internes ; LE : limitante externe ; CNE : couche nucléaire externe ; CNI : couche nucléaire interne. 1. Pied ; 2. prolongements internes ; 3. corps ; 4. prolongements externes ; 5. microvilli.

B. Marquage de cellules gliales de Müller sur une coupe de rétine de rat, par un anticorps dirigé contre la protéine gliale fibrillaire, marqué à la fluorescéine (GFAP)

### III-VASCULARISATION RETINIENNE

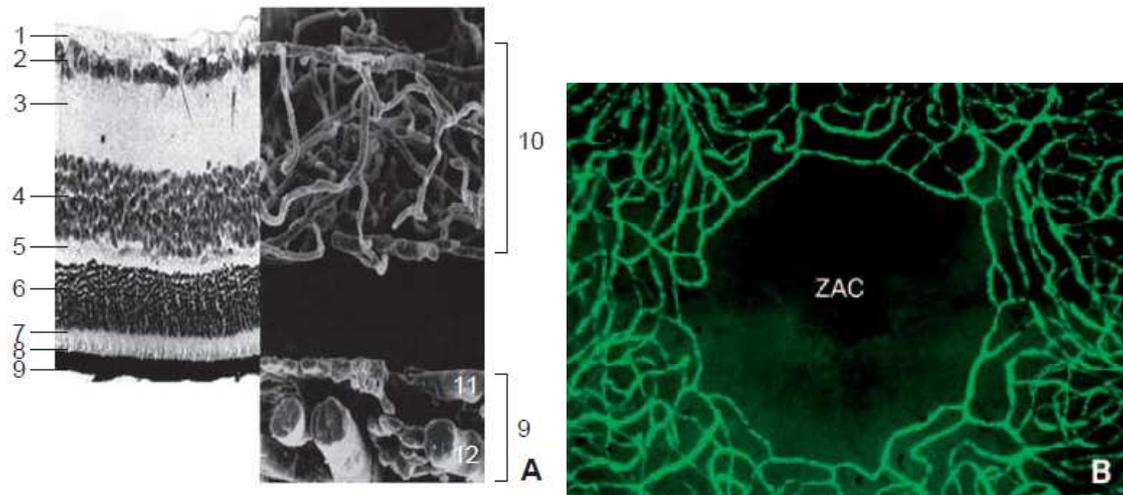


Figure 10: Vascularisation de la rétine.

A. Localisation des vaisseaux rétinien et choroïdiens par rapport aux couches de la rétine. 1. Couche des fibres optiques ; 2. couche des cellules ganglionnaires ; 3. couche plexiforme interne ; 4. couche nucléaire interne ; 5. couche plexiforme externe ; 6. couche nucléaire externe ; 7. cellules épithéliales pigmentaires ; 8. choroïde ; 9. réseau rétinien ; 10. choriocapillaires ; 11. artérioles et veinules.

B. Montage à plat de la rétine et marquage de la vascularisation par une lectine couplée à la fluorescéine, mettant en évidence la zone vasculaire centrale (ZAC).

La rétine est vascularisée par deux systèmes vasculaires différents sans connexions anatomiques en conditions physiologiques : le réseau capillaire rétinien, qui assure la vascularisation directe des couches rétiniennes internes, et le réseau choroïdien, qui assure, quant à lui, la vascularisation de la rétine de façon indirecte, puisqu'il n'y a pas de capillaires dans la rétine externe (Fig. 10A).

### **1-Système vasculaire rétinien**

L'artère centrale de la rétine émerge directement de l'artère ophtalmique dans seulement 50 % des cas. Dans les autres cas, elle émerge de l'artère ciliaire longue médiale (38 % des cas) et plus rarement d'une autre artère orbitaire, musculaire inférieure ou ciliaire longue latérale [3]. Dans tous ces cas, l'artère centrale de la rétine dérive primitivement de la carotide interne.

Le calibre de l'artère centrale de la rétine est compris entre 80 et 100  $\mu\text{m}$ . La veine centrale de la rétine a un calibre légèrement supérieur de 100 à 125  $\mu\text{m}$ . L'artère pénètre la face inférieure du nerf optique en moyenne 5 à 15 mm en arrière du globe oculaire. Puis l'artère suit un trajet intra neural pour émerger à la papille où elle se divise en ses quatre branches terminales : temporales et nasales, supérieures et inférieures. Les artères terminales se divisent en collatérales, lesquelles se divisent en terminales qui comportent des collatérales et ainsi de suite de façon dichotomique jusqu'à former un réseau en grillage couvrant pour chacune des artères un quadrant de la rétine interne. Les capillaires rétiens sont issus de ces vaisseaux collatéraux. Dans 10 à 20 % des cas, une artère ciliarétinienne, branche directe de l'artère ciliaire, émerge du bord temporal de la papille et vient suppléer la vascularisation de la région maculaire. Cette suppléance joue un rôle majeur en cas d'occlusion de l'artère

centrale de la rétine. Le calibre des artérioles diminue au fur et à mesure de leur division en périphérie où leur calibre est compris entre 10 et 20  $\mu\text{m}$ . Les artères et artérioles sont formées d'une couche de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale, d'une média formée de cellules musculaires et d'une adventice. Les adventices des artères et des veines rétiniennes sont communes. Le drainage de la rétine est assuré par la veine rétinienne qui se déverse dans la veine ophtalmique supérieure. Les artères et les veines rétiniennes sont localisées dans la couche des fibres optiques (Fig. 10A). Les capillaires sont organisés en une ou deux rangées en périphérie de la rétine et en trois ou quatre rangées dans la partie la plus centrale de la rétine. Les capillaires rétiniens font 5 à 6  $\mu\text{m}$  de diamètre et sont formés de cellules endothéliales à jonctions serrées sur une épaisse membrane basale. Des péricytes et des cellules microgliales entourent les capillaires. Au cours de la transition en veinules et artérioles, les péricytes sont remplacés par des cellules musculaires lisses.

Une zone de 850  $\mu\text{m}$  de diamètre, centrée par l'umbo, est dépourvue de capillaires rétiniens, c'est la zone avasculaire centrale (ZAC) (Fig. 10B).

## 2-Système vasculaire choroïdien

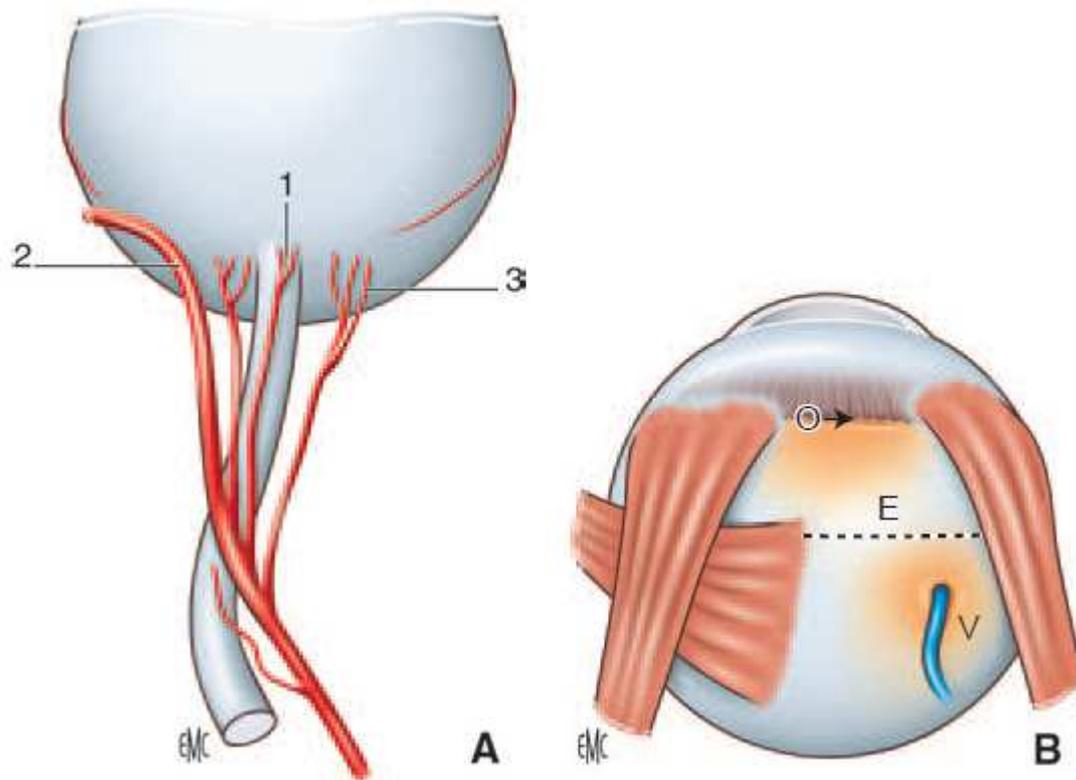


Figure 11: Représentation schématique des vaisseaux de la choroïde

(A) et des veines vortiqueuses (B). 1. Artères ciliaires postérieures supérieures ; 2. artères ciliaires postérieures temporales ; 3. artères ciliaires postérieures nasales. O : ora serrata ; E : équateur ; V : veines vortiqueuses.

La choriocapillaire est directement en contact avec la membrane de Bruch puisque la membrane basale de ses capillaires constitue la couche externe de la membrane de Bruch (Fig. 12- 1-3-4). Les capillaires choroïdiens mesurent entre 15 et 30  $\mu\text{m}$  de diamètre, soit 3 à 4 fois plus que le diamètre des capillaires rétiniens (Fig. 12-2-3). Les capillaires sont formés d'une couche de cellules endothéliales comportant de larges fenestrations (60 à 90 nm), dont on sait aujourd'hui qu'elles sont dépendantes du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (Fig. 12-5) [4]. Les cellules endothéliales de la choriocapillaire, contrairement aux cellules endothéliales des capillaires rétiniens, ne comportent pas de jonctions serrées. Ainsi la barrière hématorétinienne externe n'est-elle pas une barrière endothéliale. La choriocapillaire est organisée en lobules fonctionnels irrigués par des artérioles indépendantes, sans anastomoses évidentes. Ces unités fonctionnelles ont une taille de 300  $\mu\text{m}$  à 1 mm, les lobules les plus grands étant localisés en rétine périphérique, les plus petits au niveau du pôle postérieur. Les vaisseaux moyens comprennent les artérioles (10-20  $\mu\text{m}$ ) et les veinules (15-30  $\mu\text{m}$ ). Les gros vaisseaux sont les artères et les veines choroïdiennes. Les artères ont un calibre de 50 à 100  $\mu\text{m}$ . Elles sont formées d'un endothélium non fenestré, d'une membrane basale, d'une lame élastique et de cellules musculaires lisses. Les artérioles perdent leurs cellules musculaires lisses et leur lame élastique. Chaque artère ciliaire courte postérieure irrigue un territoire triangulaire à base externe, expliquant certaines formes d'ischémie triangulaire. La macula est irriguée par 8 à 16 branches de l'artère ciliaire courte postérieure temporale. Les veines choroïdiennes convergent vers les golfs vortiqueux à l'équateur du globe oculaire (Fig. 11). Les veines vortiqueuses font environ un demi-millimètre de diamètre et sont visibles à leur sortie trans-

sclérale du globe oculaire, 2 à 3 mm en arrière de l'équateur (Fig. 11B).

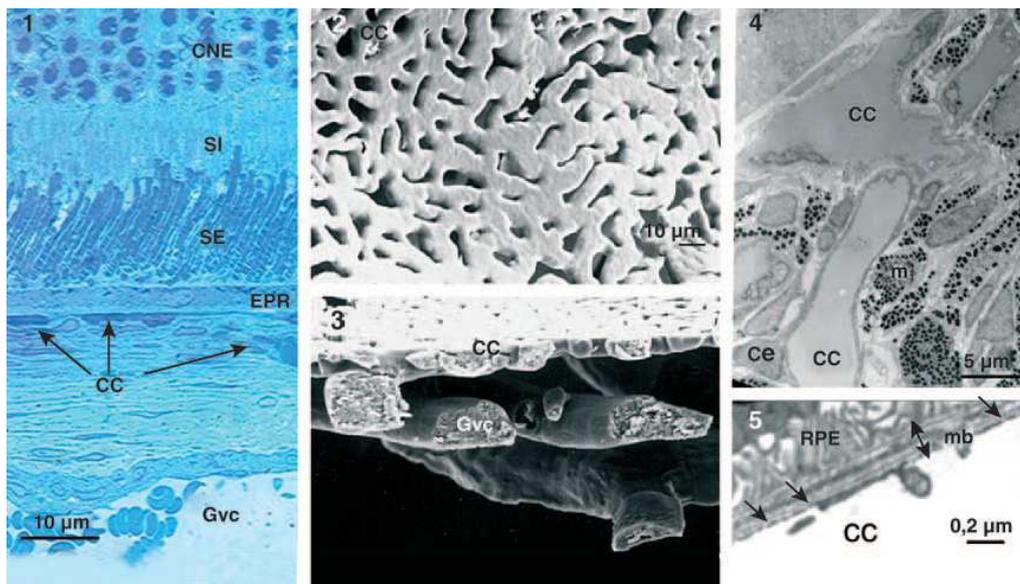


Figure 12: Visualisation de la vascularisation choroïdienne par différentes méthodes d'observation.

1. Coupe semi-fine d'une rétine de rat albinos, colorée au bleu de toluidine, montrant la rétine externe avec les cellules de l'épithélium pigmentaire (EPR), les segments externes (SE) des photorécepteurs, les segments internes (SI) des photorécepteurs, la couche nucléaire externe (CNE), la choriocapillaire (cc), et les gros vaisseaux de la choroïde (Gvc). 2. Moulage des vaisseaux de la choroïde de rat par injection intracardiaque d'une résine. cc : choriocapillaire. 3. Vue en coupe du moulage des vaisseaux de la choroïde, montrant la choriocapillaire (cc) et les gros vaisseaux choroïdiens (Gvc). 4. Photographie d'une vue en microscopie électronique d'une coupe ultrafine de la choriocapillaire, montrant les capillaires choroïdiens (cc) et les cellules endothéliales des capillaires (ce). 5. Vue agrandie en microscopie électronique montrant les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), la membrane de Bruch (mb) et les fenestrations des cellules endothéliales de la choriocapillaire (flèches noires). cc : capillaires choroïdiens.



**PHYSIOPATHOLOGIE DE  
L'ŒDÈME MACULAIRE  
DIABÉTIQUE**

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

- Une forte concentration cellulaire .
- Une forte activité métabolique .
- Le trajet latéral des fibres de Henle .
- La macula constitue un réservoir potentiel pour l'accumulation de fluides d'origine vasculaire ,due à l'épaisseur des fibres de la plexiforme externe , faiblement liées entre elles .
- La zone avasculaire centrale qui constitue une zone de partage entre la circulation rétinienne et choroïdienne diminuant ainsi la résorption des fluides intracellulaires .

La pathogénie de l'OMD est complexe et fait intervenir de multiples mécanismes intriqués. L'hyperglycémie chronique est le principal facteur à l'origine de l'OMD. En situation d'hyperglycémie chronique, quatre voies biochimiques principales sont activées :

- la cascade des polyols ;
- la voie des produits de la glycation ;
- la voie de la protéine kinase C ;
- la voie des hexosamines [13].

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

La rupture de la BHR interne est le mécanisme principal à l'origine de l'OMD. Son bon fonctionnement repose sur l'intégrité structurelle et fonctionnelle des différents éléments qui la composent, mais dépend aussi des interactions dynamiques entre cellules endothéliales, cellules gliales et tissu neuronal au sein du complexe neurovasculaire.

A cause de sa complexité et du manque de modèle animal adéquat, la physiopathologie du développement et des complications de l'OMD est incomplètement élucidée.

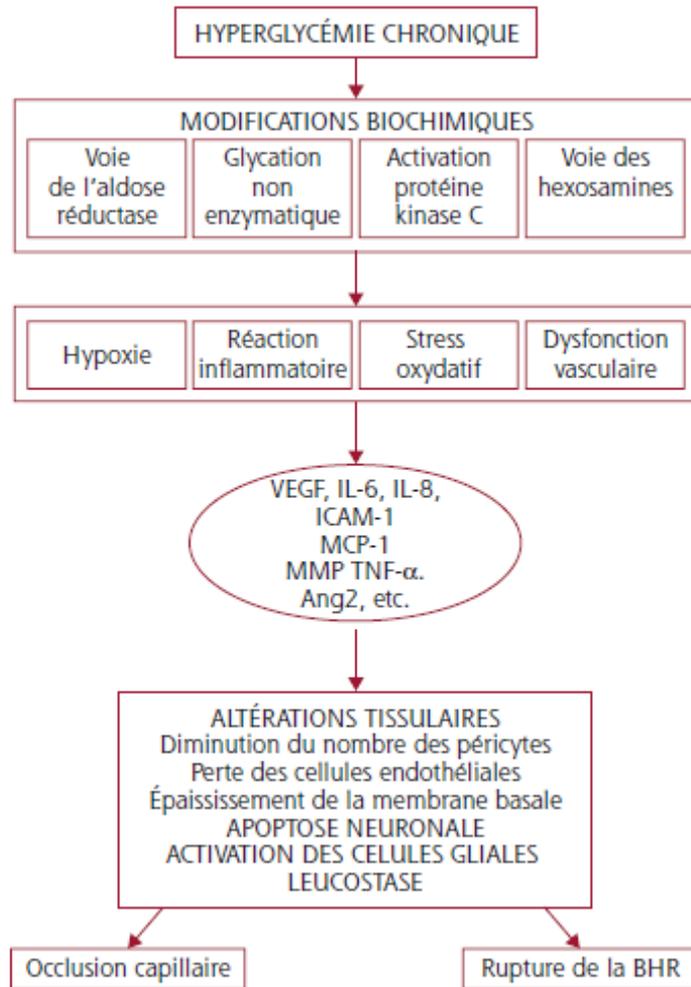


Figure 1313 : Physiopathologie de l'œdème maculaire du diabétique.

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

## I-DYSFONCTIONNEMENT DE LA BARRIERE HEMATO-RETINIENNE INTERNE

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

L'altération de la BHR interne survient précocement au cours du diabète, avant même l'apparition de signes cliniques de rétinopathie diabétique (RD). Elle est caractérisée par une perte de pericytes, un épaissement de la membrane basale des capillaires rétiens et une diminution du nombre des cellules endothéliales. Ces lésions tissulaires sont la conséquence des différentes modifications biochimiques induites par l'hyperglycémie chronique [14] . Il en résulte une hyperperméabilité diffuse qui contribue à l'aggravation de la RD. Les mécanismes responsables de cette hyperperméabilité sont multiples.

### Augmentation du flux paracellulaire

Au cours du diabète, le passage de flux des capillaires rétiens vers le tissu rétinien se fait principalement par passage paracellulaire à travers les systèmes de jonction altérés. En effet, au cours du diabète expérimental, une désorganisation des complexes protéiques a été observée au niveau des systèmes de jonction des cellules endothéliales rétiennes avec une diminution du taux d'occludines et de cadherines, entraînant une augmentation de la perméabilité rétinienne [15].

Cette hyperperméabilité rétinienne résulte, en grande partie, de l'action du VEGF sur les protéines des jonctions serrées des cellules endothéliales rétiniennes [16]. Une augmentation de l'expression du VEGF dans la rétine est un changement précoce, observé dans le modèle de diabète expérimental [17]. Elle résulte de l'ischémie tissulaire locale, secondaire aux occlusions micro vasculaires, mais aussi de l'effet d'un grand nombre de médiateurs inflammatoires.

Plusieurs arguments plaident en faveur du rôle du VEGF dans la rupture de la BHR interne. Dès sa découverte, celui-ci a été reconnu comme un puissant facteur d'hyperperméabilité vasculaire. Des taux élevés de VEGF ont été retrouvés dans le vitre de patients atteints d'OMD. Il a été montré, in vivo et in vitro, que l'augmentation du VEGF entraînait une phosphorylation rapide de l'occludine et de la protéine ZO-1, in vivo et in vitro [18]. Il existe une corrélation entre l'augmentation du VEGF-A et l'augmentation de la perméabilité rétinienne, ainsi que de la diminution de la concentration en protéine ZO-1 dans le vitre de patients diabétiques.

Toutefois, d'autres facteurs sont impliqués dans la rupture de la BHR interne, tels que les cytokines inflammatoires. En effet, au cours du diabète, il existe un état inflammatoire chronique.

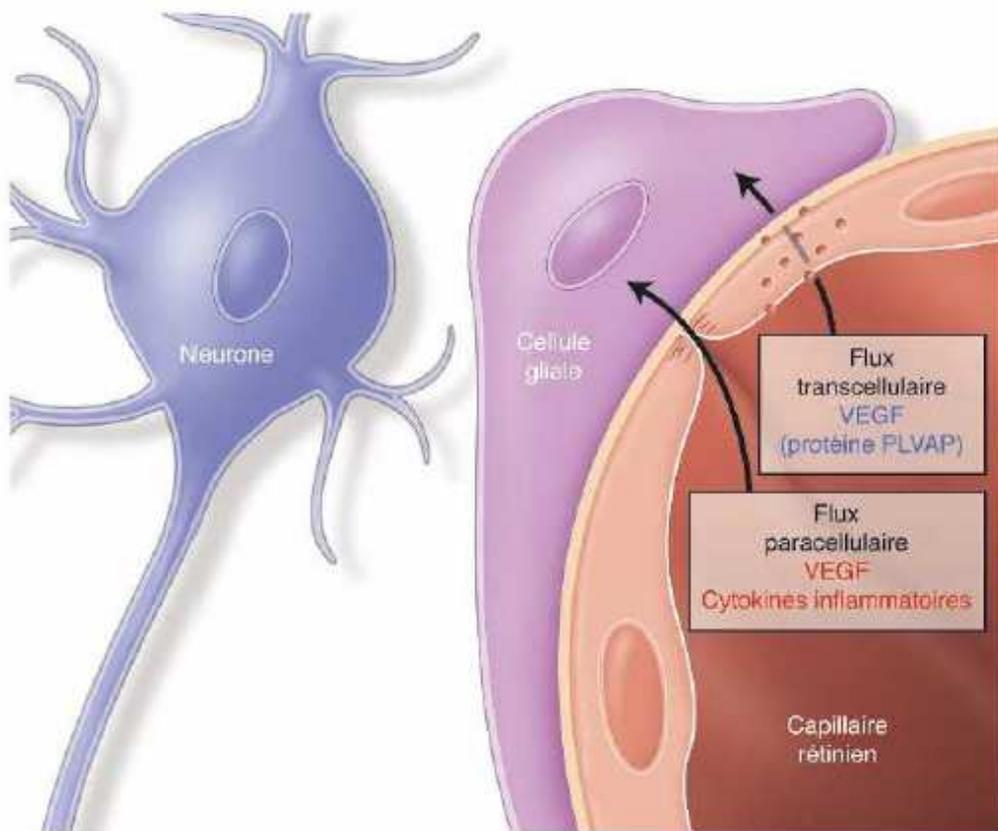


Figure 14: Voies de passage du flux des capillaires rétiniens vers le tissu rétinien.

*Le passage de flux des capillaires de la rétine vers le tissu rétinien se fait principalement par passage paracellulaire à travers les systèmes de jonction altérés sous l'effet du VEGF et de différentes cytokines inflammatoires. Il se fait aussi par passage transcellulaire de vésicules de caveoline, sous l'effet du VEGF. La protéine PLVAP (plasmalemma vesicle-associated protein) jouerait un rôle clef dans la régulation de la perméabilité vasculaire induite par le VEGF.*

Des taux élevés de cytokines inflammatoires ont été retrouvés dans le vitré ou l'humeur aqueuse de patients atteints d'OMD [19], notamment d'IL-6, IL-8 et de *chemokine ligand 2* (CCL2), aussi connu comme *monocyte chemotactic protein 1* (MCP-1). Une leucostase accrue (adhésion de leucocytes à la paroi endothéliale des capillaires réiniens) est observée des stades très précoces de la RD [20]. Elle jouerait un rôle majeur dans la rupture de la BHR interne. L'adhésion des leucocytes à la paroi des capillaires réiniens est secondaire à l'expression accrue de molécules inflammatoires d'adhésion, notamment d'*intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) à la surface des cellules endothéliales. Il s'ensuit un recrutement important de monocytes dans la rétine, induit par l'augmentation de CCL2 [21]. Dans la rétine, les monocytes actifs se différencient en macrophages, qui secrètent VEGF et cytokines inflammatoires : angiopoietine 2 (Ang2), TNF- $\alpha$ , IL, MMP-2 et MMP-9. Celles-ci, à leur tour, agissent sur la BHR interne et créent ainsi un cercle vicieux aggravant l'OM.

L'hypoxie joue également un rôle dans la rupture de la BHR par l'intermédiaire de l'*hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1), principal régulateur de l'homéostasie en oxygène ; ce facteur joue également un rôle dans la stimulation de l'angiogenèse, pour améliorer l'oxygénation tissulaire, et aussi dans la survie neuronale.

La perte des pericytes, observée précocement au cours de la RD, concourt à la rupture de la BHR interne. En effet, les pericytes jouent un rôle important dans la stabilisation des capillaires réiniens, ils secrètent le *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF $\beta$ ), qui inhibe la prolifération des cellules endothéliales. La perte des pericytes résulterait de la diminution des taux de *platelet-derived growth factor  $\beta$*  (PDGF- $\beta$ ), mais aussi de la migration des pericytes sous l'effet

de l'Ang2, dont des taux élevés ont été retrouvés dans le vitré de patients diabétiques.

Enfin, la diminution d'épaisseur du glycocalyx des cellules endothéliales au cours du diabète, ainsi que l'épaississement de la membrane basale des cellules endothéliales favoriseraient également l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

#### **Augmentation du flux transcellulaire sous l'effet du VEGF[20]**

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

#### **Altération du complexe neuro-vasculaire [20]**

De récents travaux suggèrent qu'une altération du complexe neuro-vasculaire de la rétine interviendrait précocement dans la pathogénie de l'OM. Le complexe neuro-vasculaire est constitué des neurones, des cellules gliales incluant astrocytes, cellules gliales de Muller (CGM) et microglie , des cellules endothéliales et des péricytes. Cette organisation est caractérisée par un contact physique intime et des interactions fonctionnelles entre ses différentes composantes. Ainsi, astrocytes, CGM, et péricytes coopèrent pour constituer les différents composants de la BHR interne permettant le maintien de son

étanchéité. L'intégrité anatomique et fonctionnelle de ce complexe est donc indispensable au bon fonctionnement de cette barrière. Or, si la RD a été longtemps considérée comme une pathologie primitivement micro vasculaire, il est maintenant admis qu'il existe une atteinte neuronale (apoptose des cellules ganglionnaires) et une activation précoce des cellules gliales de la rétine, notamment des cellules de Muller, qui affectent le bon fonctionnement de la BHR interne au cours de la RD. La chronologie des événements n'est néanmoins pas claire, et il existe deux hypothèses : rupture initiale de la BHR interne entraînant une modification de la composition des liquides extracellulaires source d'atteinte neuronale ou, à contrario, apoptose neuronale initiale induite par l'hyperglycémie chronique, à l'origine de la rupture de la BHR interne.

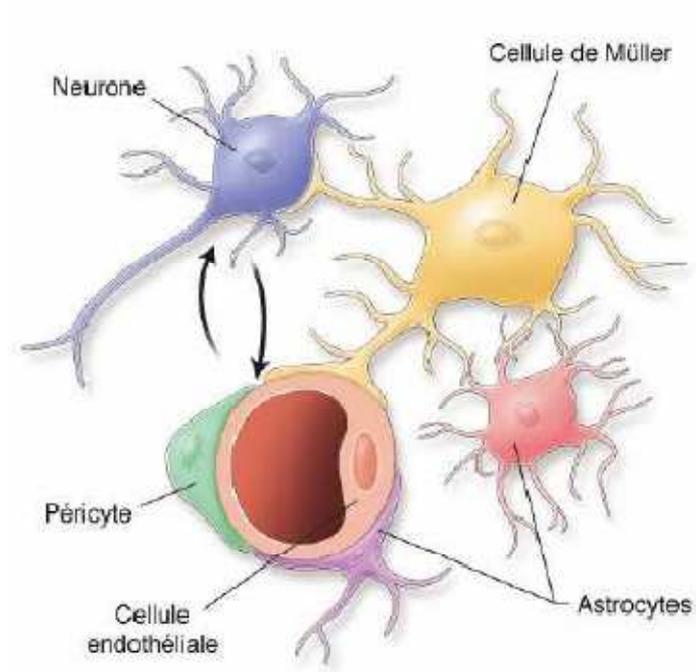


Figure 15: Complexe neuro-vasculaire de la rétine. Le complexe neuro-vasculaire de la rétine est constitué par les neurones, les cellules gliales (astrocytes, cellules gliales de Muller et microglie), les cellules endothéliales et les péricytes, d'après .

## II-ALTERATION DES MECANISMES DE REABSORPTION

Dans les conditions normales, l'eau qui s'accumule dans le tissu rétinien est éliminée en permanence par l'épithélium pigmentaire (EP) qui déshydrate l'espace sous-rétinien et par les CGM qui déshydratent la rétine interne. Les CGM permettent l'élimination aqueuse du milieu interstitiel vers les vaisseaux sanguins et le vitre. L'absorption et l'élimination des fluides par les CGM sont assurées par des canaux aqueux aquaporines 4 (AQP4) et potassiques Kir4.1 Le développement d'un OM résulte d'un déséquilibre entre le flux de liquide entrant dans le parenchyme rétinien à travers les parois des vaisseaux devenus perméables, et l'insuffisance de résorption par l'EP et les CGM. En cas d'OM, l'accumulation de fluide s'effectue généralement dans l'espace extracellulaire, comme cela est suggéré par la fuite de fluorescéine durant l'angiographie, mais il existerait également une accumulation de liquide intracellulaire, au sein des cellules de Muller .

En effet, les mécanismes de résorption semblent être altérés au cours du diabète. Il existerait une délocalisation des canaux aqueux et potassiques des CGM, ne permettant plus l'élimination d'eau et de potassium intracellulaire vers les vaisseaux rétiniens et le vitre , et entraînant leur ballonnisation. Il existerait également une altération de la BHR externe au cours du diabète. L'élimination des liquides par l'EP fait intervenir des aquaporines et des pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ; or, une modification de l'expression de ces deux éléments a été décrite au cours du diabète. Il existerait également une diminution de l'occludine dans les cellules de l'EPR et dans la membrane limitante externe (MLE).

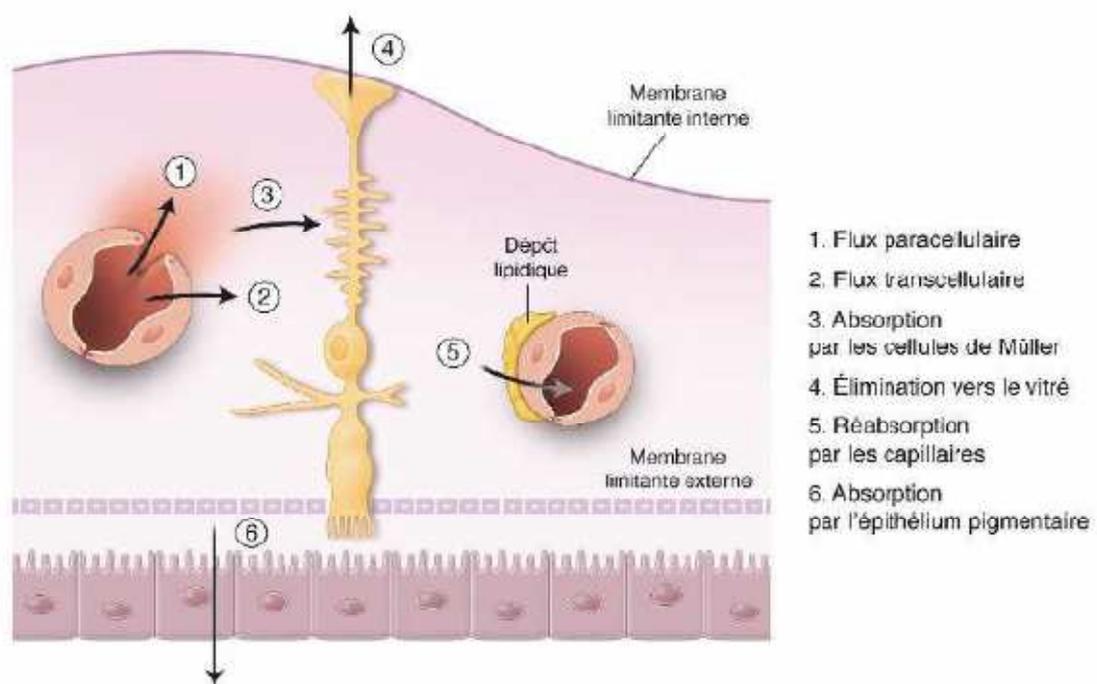


Figure 16: Mécanismes de déshydratation de la rétine.

Dans les conditions normales, l'eau qui s'accumule dans le tissu rétinien est éliminée en permanence par l'épithélium pigmentaire (6), qui déshydrate l'espace sous-rétinien, et par les cellules de Muller qui déshydratent la rétine interne. Ces dernières permettent l'élimination aqueuse du milieu interstitiel vers les vaisseaux sanguins (5) et le vitré (4).

### **III-AGGRAVATION PAR LES FACTEURS SYSTEMIQUES**

Lors de l'ouverture de la BHR , les lois de Starling influencent le mouvement net de l'eau et des solutés en dehors des capillaires menant a la formation de l'OM. Les lois de Starling établissent que le mouvement net du fluide hors des capillaires est déterminé par l'addition des pressions hydrostatique et oncotique (pression prédominante intraluminale hydrostatique et oncotique). C'est pourquoi l'accumulation de l'eau et des solutés dans la rétine peut être conditionnée par le changement soit de la première (du fait d'une augmentation de la pression artérielle par exemple) soit de la seconde (du fait d'une modification du contenu protéique). De ce fait, les facteurs systémiques induisant soit une augmentation de la pression hydrostatique – comme l'hypertension ou la surcharge de fluide intra vasculaire (insuffisance cardiaque ou rénale) , soit une diminution de la pression oncotique (hypo $\square$  albuminémie) pourraient aggraver l'OMD et doivent être traitées activement.

#### **Facteurs pouvant aggraver l'œdème maculaire diabétique**

##### **• Facteurs systémiques :**

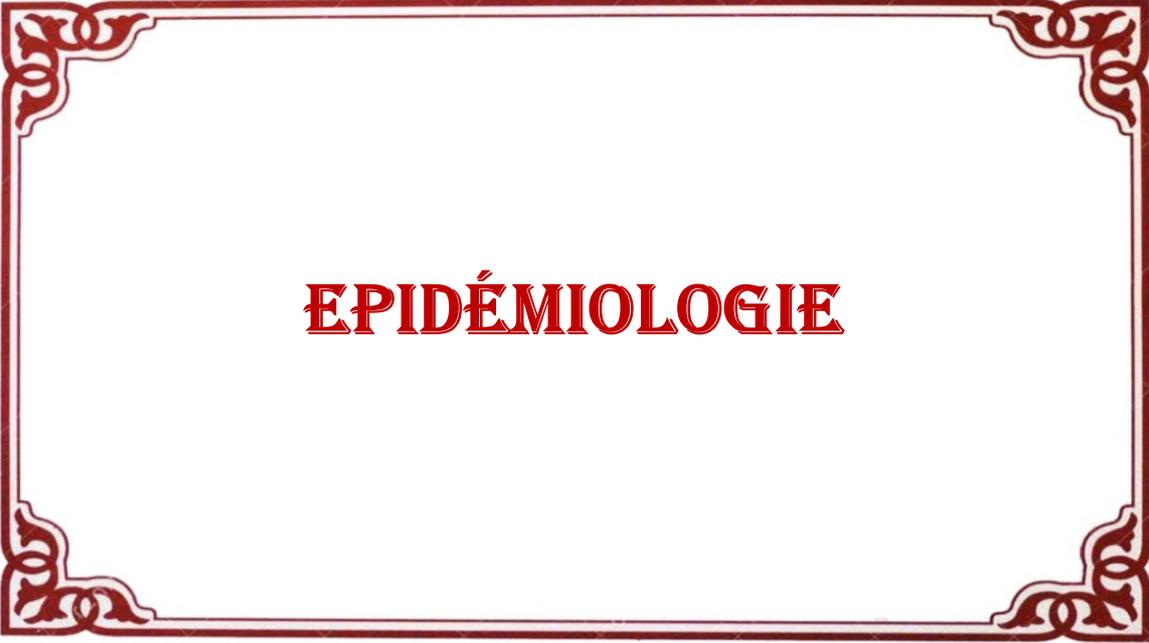
- hypertension artérielle ;
- facteurs a l'origine d'une surcharge volémique (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, hypo $\square$  albuminémie)
- apnée du sommeil.

##### **• Facteurs mécaniques :**

- traction vitréomaculaire ;
- membrane épi-rétinienne.

#### **IV-MODIFICATIONS DE L'INTERFACE VITREOMACULAIRE[20]**

Plusieurs observations indiquent que le vitre pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de l'OMD. Hikichi et al. ont observés une résolution spontanée de l'OMD, fréquente en cas de décollement postérieur du vitre complet . Des taux élevés de produits précoces et avancés de la glycation ont été mesurés dans le vitré de patients diabétiques par rapport aux patients indemnes . Ces altérations pourraient favoriser la liquéfaction et la déstabilisation du vitré. De plus, l'adhésion vitréorétinienne demeure souvent forte malgré la liquéfaction du gel . La déstabilisation du cortex central, associée à l'attachement persistant du cortex vitréen à la rétine, peut causer une traction sur la macula et contribuer au développement de l'OM. Un tel mécanisme est évident dans le cas d'OMD avec hyaloïde postérieure tendue et épaisse, pour laquelle la vitrectomie a démontré son efficacité. La traction mécanique par une membrane épi-rétinienne peut également aggraver l'œdème et être relâchée par une exérèse chirurgicale. Enfin, le cortex vitréen postérieur constitue un réservoir dans lequel peuvent s'accumuler facteurs de croissance et cytokines inflammatoires au contact de la rétine, exacerbant l'OMD.



# **EPIDÉMIOLOGIE**

L'OMD peut se développer à tout stade de la RD et s'observe fréquemment lorsque la durée d'évolution et la sévérité du diabète sont augmentées .

La rétinopathie diabétique représente, après les dégénérescences maculaires liées à l'âge, la 2<sup>ème</sup> cause de cécité légale dans les pays industrialisés. La principale cause de mauvaise vision chez les diabétiques de type 1 est représentée par les complications de la rétinopathie diabétique proliférante , tandis que, chez les diabétiques de type 2, la principale cause de mauvaise vision est l'œdème maculaire. La baisse d'acuité visuelle atteint environ 10% de la population diabétique [9]. Les principales données épidémiologiques concernant la maculopathie diabétique proviennent d'études à base communautaire réalisées en Europe et aux Etats-Unis, la plus importante d'entre elles étant la Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) menée par Klein et Al. [23,24] .

La prévalence de l'œdème maculaire est essentiellement liée à la durée du diabète : chez les diabétiques début précoce, la prévalence de l'œdème maculaire est de 0% dans les 5 premières années du diabète, de 3% après 10 ans et atteint 29% après 20 ans de diabète. Chez les diabétiques à début tardif, elle est de 3% après 5 ans d'évolution du diabète et atteint 28% après 20 ans de diabète, dans ce groupe, l'œdème maculaire est plus fréquent chez les diabétiques traités par insuline (15%) que chez les diabétiques traités par hypoglycémifiants oraux (4%). La prévalence de l'œdème maculaire augmente également avec la sévérité de la rétinopathie diabétique : 2% (diabète précoce) à 6% (diabète tardif) en cas de rétinopathie diabétique non proliférantes, 20 à 63% en cas de rétinopathie diabétique préproliférante, 70 à 74% en cas de rétinopathie diabétique proliférante. L'incidence de l'œdème maculaire à 4 ans et à 10 ans est plus élevée chez les diabétiques à début précoce (8,2 et 20,

1% respectivement) et chez les diabétiques à début tardif traités par insuline (8,4 et 25%), que chez les patients traités par hypoglycémiant oraux (2,9 et 13,9%) (Tableau 2).

*Tableau 1 : Incidence de l'œdème maculaire diabétique à 4ans et à 10ans selon le rapport de la WESDR et le type de diabète[23]*

	Incidence de l'OM à 4ans	Incidence de l'OM à 10ans
	Klein et Al (1989)	Klein et Al (1995)
DID	8.2%	20.1%
DNID insulino-traité	8.4%	25%
DNID sous hypoglycémiant oraux	2.9%	13.9%
DID:diabète insulino-dépendant DNID: diabète non insulino-dépendant OM: œdème maculaire		

Il est actuellement admis que des facteurs de risque généraux et oculaires interviennent dans la genèse et l'évolution de l'œdème maculaire [24]. En plus de la sévérité de la rétinopathie diabétique à l'examen initial, la plupart des auteurs rapportent que les facteurs de risque les plus importants qui s'associent au développement de l'œdème maculaire diabétique sont la longue durée du diabète et le mauvais équilibre glycémique[25,26,27] .

Dans une étude récente [28], il a été constaté qu'un diabète évoluant depuis plus de 10 ans multipliait le risque d'apparition de l'œdème maculaire diabétique par 2, le mauvais contrôle de la glycémie par 3,6 et le traitement insulinique d'un diabète non-insulino-dépendant par 2,8.

L'hyperglycémie chronique, mise en évidence par le taux d'HbA1c est également un facteur de risque significatif dans la survenue de l'OMD. En effet, la WESDR a démontré qu'un taux élevé en début d'étude s'associait à long terme à une incidence élevée d' œdème maculaire. Les résultats du dernier rapport de Klein suggèrent que la diminution secondaire de l'HbA1c chez des patients ayant initialement une HbA1c élevée pourrait modifier le risque d'œdème maculaire : il a ainsi calculé qu'une baisse de 1% du taux d'HbA1c sur 4 ans pourrait réduire de 25% l'incidence à 10 ans de l' œdème maculaire chez les diabétiques à début précoce .

Le rôle de l'hypertension artérielle dans la genèse de l'OMD n'est pas clair et les résultats des diverses études sont contradictoires. Ainsi, aucune association significative entre l'hypertension artérielle et la survenue d'OMD n'a été retrouvée [24,28]. En revanche, dans deux autres études [26] dans les études de la WESDR ont retrouvé une association statistiquement significative entre l'hypertension artérielle et ce même type de diabète.

De même, l' UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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 [16]. Dans un rapport de la WESDR, les patients ayant une protéinurie à l'examen initial développaient 1,9 fois plus d'OM que ceux sans protéinurie. Massin et al [25] ont souligné aussi le rôle probable de la rétention hydrique et de l'hypertension artérielle survenant en cas de décompensation cardiaque ou rénale dans l'aggravation de l'œdème maculaire.

Tableau II : facteurs de risque de l'évolution de la rétinopathie diabétique [25]

Diabète	Type1	Type2
Durée du diabète	++	++
Hyperglycémie	++	++
Hypertension artérielle	?	++
Protéinurie	+?	?
Tabac/alcool	-	-

Par ailleurs, Delcourt et al.[29] ont rapporté que 87 % des patients diabétiques de type II avec œdème maculaire avaient une atteinte néphrologique et/ou neurologique.

Un lien entre l'hypercholestérolémie totale et la sévérité des exsudats lipidiques maculaires a été souligné par certains auteurs [30].

Des études ont également souligné le rôle favorisant de la photocoagulation panrétinienne dans l'apparition et/ou l'aggravation de l'OM [31].

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



**DIAGNOSTIC DE LA  
MACULOPATHIE  
DIABÉTIQUE**

## **I-ETUDE CLINIQUE**

Les signes fonctionnels sont peu spécifiques dont :

- La métamorphopsie qui est caractérisé par une déformation des images les lignes droites sont perçus ondulées incurvées ou brisées et les lettres déformées.
- La micropsie qui se définit par des objets perçus comme plus petits qu'ils ne sont réellement.
- Le scotome central positif qui désigne une lacune immobile dans le champ visuel.
- La baisse de l'acuité visuelle (BAV) est très variable. Il n'est pas un indice suffisant pour quantifier le retentissement de la maculopathie diabétique car elle peut rester normale si l'œdème est focal ou même diffus. De plus elle peut fluctuer au cours de la journée.

En fin la diminution de l'acuité visuelle survient tardivement et implique la présence d'un œdème maculaire. D'autres tests ont été étudiés pour dépister les altérations de la fonction maculaire.

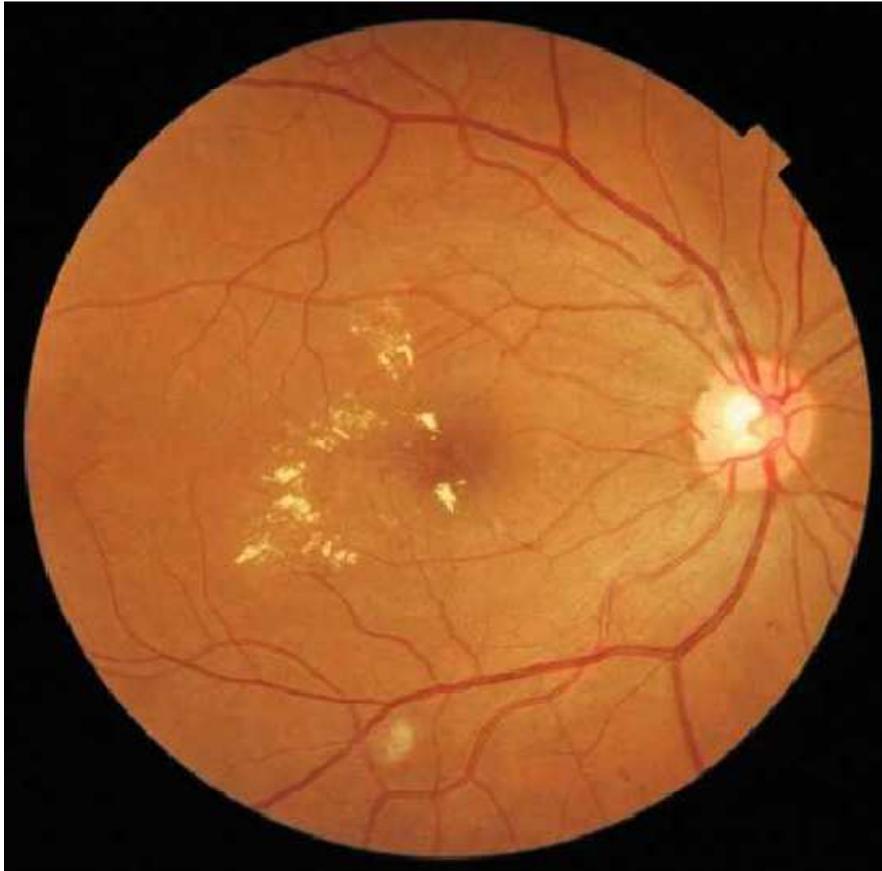
## **II-EXAMEN CLINIQUE AU BIO MICROSCOPE DE FOND D'ŒIL**

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

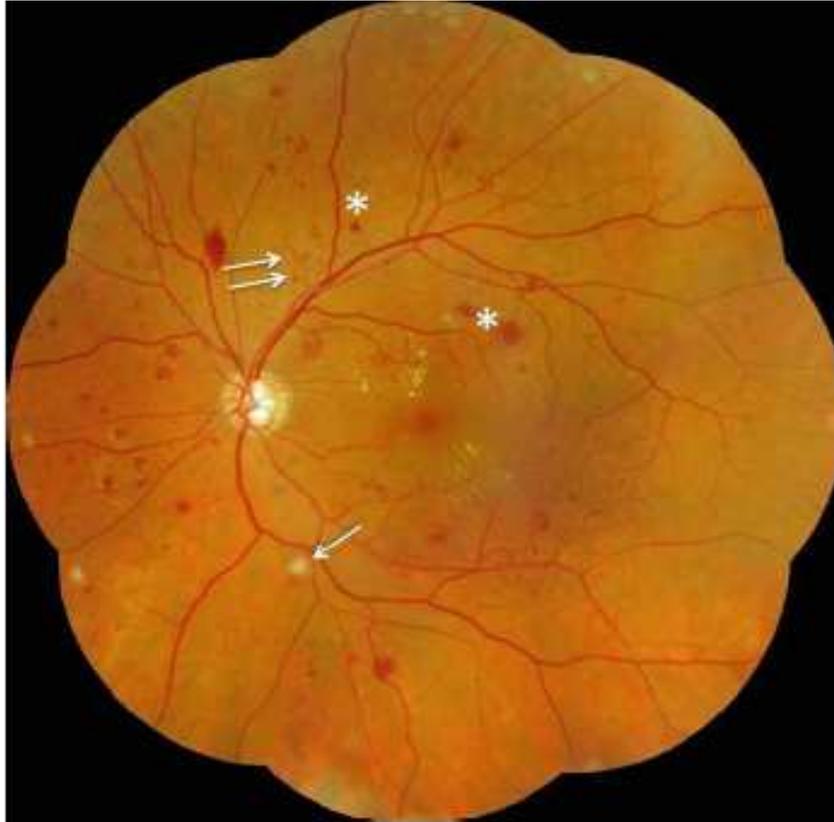
Lorsque l'épaississement est modéré, on peut s'aider de verre de contact, type verre centralisé directe de Volk , qui donne un effet stéréoscopique et permet de voir le bombement de la ligne de profil antérieur. Lorsqu'il est plus important, les logettes cystoïdes sont visibles en rétro-illumination. Cependant, dans 5 à 10 % des cas, le diagnostic peut être affiné cliniquement du fait d'un

épaississement rétinien discret. En effet, seul épaississement rétinien d'au moins 1,6 la normale est dépisté et sa quantification reste subjectif et peu sensible. De plus, la biomicroscopie stéréoscopique ne reflète pas les différentes couches rétiniennes concernées par l'épaississement de la rétine.

On peut coupler l'examen clinique à 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 elle sont utiles surtout en recherche clinique.



*Figure 17: Photographie en couleurs. Les exsudats sont organisés en couronne autour des micro-anévrismes dont ils sont issus. Ils précipitent à la périphérie de la zone oedematiee*



*Figure 18: Photographie en couleurs panoramique de la macula montrant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère.*

*On observe deux zones d'OM focale, à distance du centre de la macula, entourées d'exsudats. L'OM est associée à de nombreux micro-anévrysmes et hémorragies rétinienne ponctiformes, mais aussi à : des hémorragies en taches (\*), un nodule cotonneux (flèche), des AMIR (double flèche) et une dilatation veineuse. La photographie objective l'ischémie rétinienne sévère qui se manifeste surtout par de nombreuses hémorragies en taches dans les quatre quadrants de la périphérie rétinienne.*

### III-ETUDE PARACLINIQUE

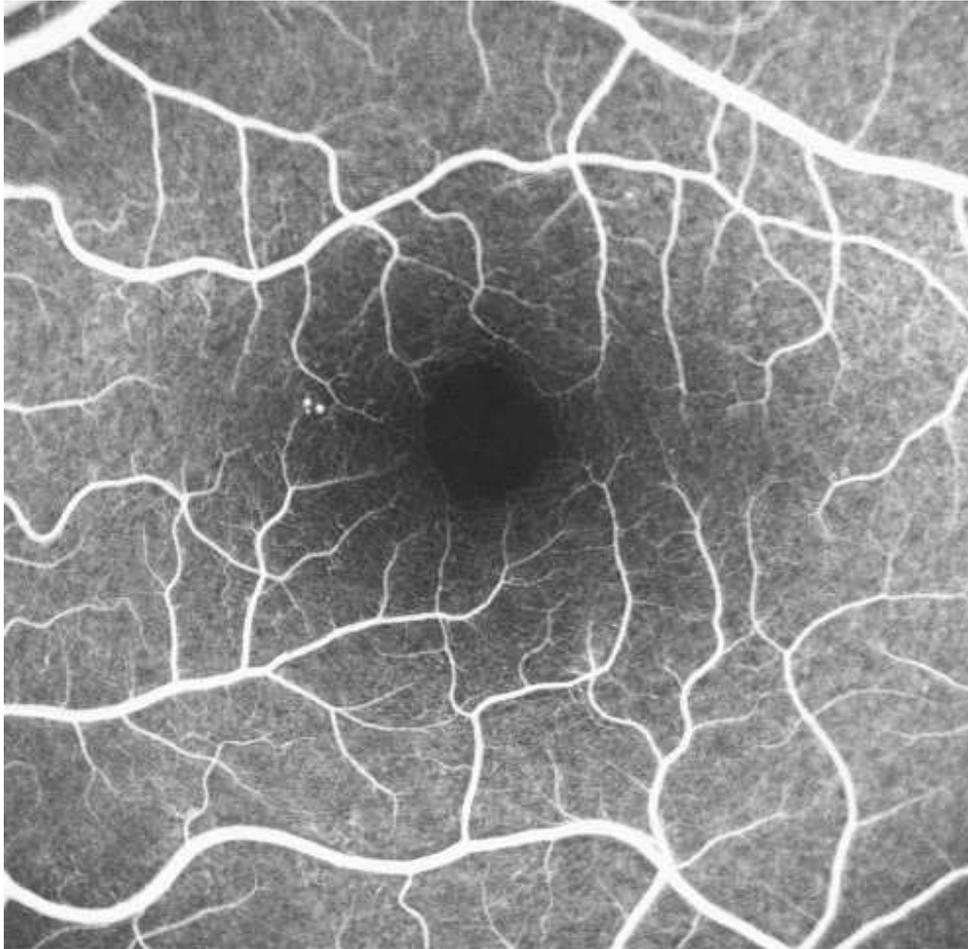
#### 1-Angiographie à la fluorescéine

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 en 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 épaississement 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 déficit 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 pronostic péjoratif. Pour une analyse complète, la réalisation de clichés tardifs à dix minutes ou plus est donc très importante afin de visualiser ces logettes.

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

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 (SLO).

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



*Figure 19: Micro-angiopathie diabétique débutante, fort grossissement sur la maille capillaire.*

*On note une dilatation des capillaires maculaires et une petite irrégularité du contour de la zone avasculaire centrale (ZAC).*



*Figure 20: Micro-angiopathie diabétique a un stade plus évolué.*

*Les occlusions capillaires sont à l'origine d'une irrégularité des contours de la ZAC et d'une augmentation des espaces inter capillaires, mais la surface de la ZAC garde un diamètre normal. L'acuité visuelle est normale. On note quelques micro-anévrismes ainsi que des AMIR en temporal du pôle postérieur.*



*Figure 21: Maculopathie ischémique au cours d'une rétinopathie diabétique proliférantes.*

*On note un agrandissement de la ZAC, la présence de nombreux micro-anévrysmes et AMIR au pôle postérieur. Il existe une hyper fluorescence en temporal du pôle postérieur, correspondant à un neo vaisseaux preretiniens débutant*

## 2-Tomographie en cohérence optique (OCT) [32]

La tomographie en cohérence optique ou *Optical coherence tomography* (OCT) est une technique d'imagerie du fond d'œil, non invasive, qui permet d'obtenir in vivo 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. La fabrication d'un appareil OCT à usage d'imagerie du globe oculaire est le résultat du développement d'un prototype par une équipe de bio ingénieurs du Massachusetts Institute of Technology et d'ophtalmologistes du New England Eye Center de Boston. 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 Puliawito. 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 fin 1996 par Humphrey Instruments (San Leandro, Californie) avec une résolution de près de 10  $\mu\text{m}$ . Un nouvel appareil (Stratus OCTTM ou OCT3, Carl Zeiss Meditec), permettant une précision accrue (8  $\mu\text{m}$ ), est disponible depuis 2002. 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 (la technique standard est dite « *time domain* » ou « OCT dans le domaine temporel »). Ces machines offrent en plus une meilleure résolution (5-7  $\mu\text{m}$ ) se rapprochant de celle des prototypes de l'ultra haute résolution (2-3  $\mu\text{m}$ ). Dans le domaine Fourier (du nom du mathématicien français du XIXe siècle) 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, gagnant ainsi grandement en rapidité. La vitesse d'acquisition dépend de la performance des caméras utilisées. Actuellement, la vitesse sur les modèles commerciaux (6 appareils d'OCT disponibles en Europe) varie de 18 000 à 40 000 scans/sec (50-100 fois la vitesse de l'OCT standard). 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. Comme sur les premières versions d'OCT, une diode supra lumineuse émettant une longueur d'onde dans le proche infrarouge est utilisée (840 nm environ). La puissance du faisceau laser utilisé reste également inchangée (jusqu'à 750  $\mu$ w sur la cornée). La vitesse d'acquisition permet de diminuer les artéfacts liés aux mouvements oculaires. Elle permet également la multiplication du nombre de coupes en 2D rendant ainsi possible des reconstructions en 3D. 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  $\times$  6 mm). 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 celle du Stratus OCT™ réalisées à partir de 6 coupes radiales. Il permet également de ne pas « passer à côté » de petites lésions (néo vaisseaux débutants ou anastomoses rétino choroïdiennes) situées entre deux coupes radiales. L'amélioration de la résolution permet également une localisation plus précise des différentes couches rétinienne, en particulier de l'épithélium pigmentaire (EP). 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 segments externes-segments

internes des photorécepteurs. Les valeurs d'épaisseur rétinienne sont donc plus élevées de 40 à 60  $\mu\text{m}$  par rapport au Stratus OCTtm[33,34] .

### **3-Interprétation de l'image en « Optical coherence tomography »**

#### **Macula normale**

Le Stratus OCT3™ (résolution de 8  $\mu\text{m}$ ) et les OCT du domaine spectral (6  $\mu\text{m}$ ) permettent, de façon plus ou moins aisée, de reconnaître la réflectivité de la plupart des couches rétinienne. L'image normale de la rétine maculaire en OCT3 est constituée de plusieurs couches de réflectivités différentes.

#### ➤ *Hyper réflectivité*

##### **▪Fibres optiques et limitante interne**

C'est le premier pic de réflectivité après l'hypo réflectivité 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.

##### **▪Complexe épithélium pigmentaire-choriocapillaire**

C'est l'hyper réflectivité la plus externe. Cette couche est rarement vue dédoublée sous forme de deux bandes hyper réflectives (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. En arrière de ces deux lignes hyper réflectives, un certain degré de réflectivité de la choroïde est obtenu, mieux visible en cas d'atrophie de l'épithélium pigmentaire, mais reste difficilement interprétable dans le détail.

##### **▪Jonction segments externes/segments internes des photorécepteurs**

Cette jonction est située en avant de la couche de l'épithélium pigmentaire dont elle est séparée par une couche hypo réflective (articles ou 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'hyper réflectivité de cette ligne qui constitue un des signaux de la présence des photorécepteurs. Les gros vaisseaux rétiniens donnent également une hyperréflectivité visible dans les couches internes, entraînant un ombrage plus ou moins marqué de la réflectivité des couches externes. L'hyper réflectivité des couches plexiformes est modérée. Celles-ci sont mieux individualisées sur les OCT à 6  $\mu\text{m}$ .

➤ *Hyporéflectivité*

Les niveaux d'hyporéflectivité sont constitués principalement par les couches nucléaires, en particulier par celle des photorécepteurs, mais aussi par leurs segments externes, internes et les fibres de Henle (qui sont les axones des cônes). La couche des fibres de Henle, au centre de la macula, est hyporéfléctive et bien reconnaissable à sa limite antérieure convexe en avant, opposée à la concavité fovéolaire. La dépression fovéolaire aussi bien que l'hyporéflectivité des fibres de Henle représentent des points de repères caractéristiques. En cas de perte de la dépression fovéolaire, le centre de la fovéola est reconnu comme étant la coupe sur laquelle l'espace occupé par l'hyporéflectivité des fibres de Henle 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'hyper réflectivité de la jonction segments externes/segments internes des photorécepteurs de celle de l'épithélium pigmentaire. Elle peut également être utilisée dans d'autres circonstances, comme par exemple lorsqu'il s'agit de distinguer une hyaloïde

d'une membrane épirétinienne des néovaisseaux choroïdiens de la réaction fibrineuse qui les entoure, etc.

### **Sémiologie et bases de l'interprétation**

Plusieurs études ont établi une corrélation entre l'aspect tomographique de la rétine observé en OCT et l'histologie de la rétine normale. Toth et Huang et, plus récemment, Anger [35], avec l'OCT de haute résolution, ont démontré une assez bonne corrélation entre le niveau de réflectivité intrarétinienne observée en OCT et l'histologie. 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 [36].

Chauhan a comparé l'aspect tomographique obtenu par l'OCT de coupes de rétine de bœuf après ablation séquentielle des différentes couches de la rétine au laser Excimer, avec l'aspect histologique de la rétine ainsi traitée. L'hyper réflectivité de la ligne antérieure de la rétine ne disparaît pas en OCT même

après une ablation d'une couche interne de 140  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. L'hyper réflectivité interne de la rétine ne serait donc pas forcément spécifique de la couche des fibres optiques, mais pourrait refléter les modifications de l'indice de réfraction au niveau de l'interface vitréorétinien. De même, l'hyper réflectivité 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 [37].

En dehors des études histologiques, les images publiées obtenues par un prototype d'OCT de haute résolution (3  $\mu\text{m}$ ) dans différentes maculopathies ont également contribué à l'amélioration de l'interprétation de l'OCT. Ces images se rapprochent encore plus d'une coupe histologique, avec une visibilité particulière des fibres optiques, des couches plexiformes, de la couche des photorécepteurs, de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire[38].

Dans un contexte pathologique, l'élément important dans l'interprétation est la connaissance des propriétés réfléchives des principales anomalies rétiniennes responsables soit d'un ombrage ou « effet masque » par défaut de transmission de la lumière laser, soit d'un « effet fenêtre » par transmission et visibilité accentuée de structures plus postérieures.

Avant de parler des différentes causes rétiniennes de masquage, il faut rappeler que diverses anomalies situées dans le segment antérieur ou dans le vitré peuvent entraîner soit une hyporéflectivité diffuse de l'image OCT (oedème cornéen, Tyndall ou hyalite dense, cataracte nucléaire), soit un ombrage très localisé (opacités cornéennes, opacités sous-capsulaires, corps flottant vitréen). Dans les deux cas, le masquage concerne toutes les couches rétiniennes.

Parmi les anomalies à l'origine d'un effet masque, on peut citer principalement : hémorragies, exsudats, nodules cotonneux, décollements de l'épithélium pigmentaire, hyperpigmentations, dépôts de matériel autofluorescent, néovaisseaux choroïdiens, drusen séreux, foyers inflammatoires, fibres à myéline, etc.

Le masquage est plus ou moins marqué avec une disparition plus ou moins complète de toute réflectivité rétinienne plus postérieure. Il dépend non seulement du volume (épaisseur en particulier) de la lésion, mais également de sa composition anatomique.

L'épaisseur de la structure hyper réflective joue un rôle dans le masquage sous-jacent ; par exemple, une hémorragie rétinienne d'une cinquantaine de microns donnera un masquage modéré alors que dans les cas où elle dépasse les 100  $\mu\text{m}$  elle donnera un masquage absolu avec perte de toute réflectivité sous-jacente.

Dans d'autres pathologies comme les néovaisseaux choroïdiens, l'épaisseur de l'hyper réflectivité (qui comprend celle liée au néovaisseau lui-même, mais également celle liée à la réaction exsudative) n'est pas le seul élément à prendre en compte. Deux néovaisseaux de même épaisseur n'auront pas forcément la même réflectivité et donc n'entraîneront pas un masquage de même intensité. Ce cas peut s'expliquer aussi bien par la différence de structure néovasculaire elle-même que par l'ancienneté de la lésion (lésion fibrovasculaire). Les anomalies entraînant une hyperréflectivité par transmission accentuée, ou « effet fenêtre », sont dues essentiellement aux atrophies et aux amincissements rétiniens ainsi qu'aux déhiscences (trous maculaires).

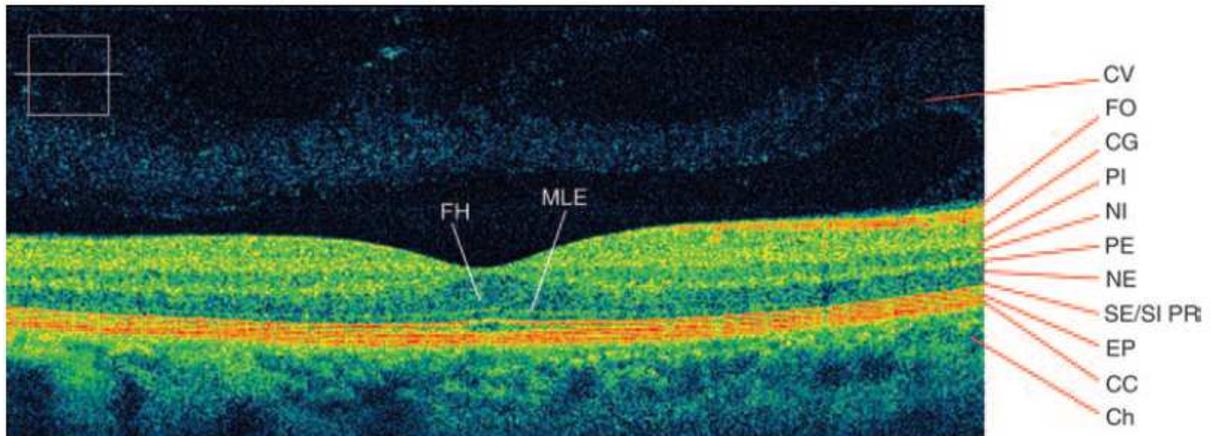


Figure 22: Coupe optical coherence tomography (OCT) de haute résolution obtenue avec le Cirrus HD-OCT™ de Carl Zeiss Meditec.

Définition longitudinale de 4 000 pixels et axiale de 1 024 pixels. Macula normale. On reconnaît les structures suivantes. CV : corps vitré ; FO : couche des fibres optiques ; CG : couche des cellules ganglionnaires ; PI : couche plexiforme interne ; NI : couche nucléaire interne ; PE : couche plexiforme externe ; NE : couche nucléaire externe ; SE/SI PR : ligne de jonction des segments externes/segments internes des photorécepteurs ; EP : épithélium pigmentaire ; CC : choriocapillaire ; Ch : choroïde. FH : couche des fibres de Henle ; MLE : membrane limitante externe.

Dans le cas des atrophies rétiniennes, l'amincissement rétinien, diminuant la quantité de lumière réfléchiée et donc augmentant celle transmise, est en partie responsable de la visibilité accentuée de la réflectivité des couches choroïdiennes. Mais ce phénomène est surtout lié à l'atrophie de l'épithélium pigmentaire qui constitue une sorte d'« écran » diminuant fortement la transmission de la lumière. Cela explique le fait que cet « effet fenêtre » est aussi observé dans les cas où il existe une atrophie isolée de l'épithélium pigmentaire sans amincissement rétinien significatif.

### **Épaisseur maculaire normale et reproductibilité**

Outre ces aspects morphologiques, l'OCT a fourni des données chiffrées sur l'épaisseur maculaire normale. 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. Dans une étude préliminaire portant sur dix sujets sains, Hee et Puliafito [39] ont montré que l'épaisseur normale de la fovéola in vivo était de 147  $\mu\text{m}$  avec un écart type de 17.

D'autres travaux ont également précisé des mesures de l'épaisseur maculaire normale. Dans une étude portant sur 60 yeux de volontaires sains nous avons trouvé que l'épaisseur maculaire était de  $170 \pm 18 \mu\text{m}$  pour la moyenne des 1 000  $\mu\text{m}$  centraux et de  $146 \pm 20 \mu\text{m}$  pour le centre de la fovéola. Ces valeurs ne sont valables que pour l'OCT1 et 2 [40].

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. L'épaisseur fovéolaire 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.

Tableau III : Épaisseur rétinienne mesurée en optical coherence tomography (oct) dans différentes publications

Auteur	Nombre 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

## Angio-OCT

L'OCT angiographie (OCTA), ou angio OCT, est une nouvelle technique d'imagerie permettant une visualisation en face de la vascularisation rétinienne sans injection de colorant. L'OCTA permet une analyse précise des deux plexus capillaires rétiens, tandis que ceux-ci apparaissent superposés sur une angiographie à la fluorescéine. Ainsi, chez le sujet normal, l'OCTA a permis de préciser l'architecture des plexus capillaires superficiel et profond [41]. En cas d'OM, l'OCTA permet de rechercher des anomalies capillaires spécifiques et d'analyser précisément les rapports entre les logettes et les plexus capillaires.

La rétinopathie diabétique (RD) est principalement caractérisée au niveau maculaire par l'apparition de zones de non-perfusion capillaire, la formation de micro-anévrysmes et la rupture de la BHR. Plusieurs études de la microvascularisation maculaire en angiographie à la fluorescéine ont montré un élargissement des zones inter capillaires dans la RD. Cependant, la capacité de cette imagerie à détecter les anomalies de la maille capillaire reste limitée en raison de la superposition des deux lits capillaires et des phénomènes de diffusion du colorant.

Récemment, l'OCTA a permis une analyse tridimensionnelle non invasive de la microcirculation rétinienne au niveau maculaire l'OCTA permet en effet la séparation des deux lits capillaires superficiel et profond, ce dernier étant peu visible sur l'angiographie à la fluorescéine. Chez les patients présentant une RD, l'OCTA permet de visualiser les caractéristiques cliniques de la maladie, décrites au fond d'œil et en angiographie à la fluorescéine, telles que les micro-anévrysmes, les AMIR), les neo-vaisseaux pré rétiens ainsi que les zones de non perfusion capillaire (fig. 28) [42]. L'OCTA permet également la détection

d'altérations spécifiques dans les deux lits capillaires.

### **Détection des micro- Anévrismes**

De nombreux micro-anévrismes sont détectés en OCTA sous forme de dilatations capillaires rondes ou ovalaires. Cependant, la comparaison avec le nombre de micro-anévrismes détectés en angiographie a la fluorescéine montre que seuls 60 % environ des micro-anévrismes sont visibles en OCTA, indépendamment de leur taille [43]. Cela peut être éventuellement expliqué par un flux sanguin très lent dans certains micro-anévrismes, sous le seuil de détection de l'OCTA qui est d'environ 0,3 mm/sec. Une autre hypothèse serait que certains micro-anévrismes ne contiennent que du plasma et pas de cellules circulantes et ne seraient donc pas détectés par l'OCTA.

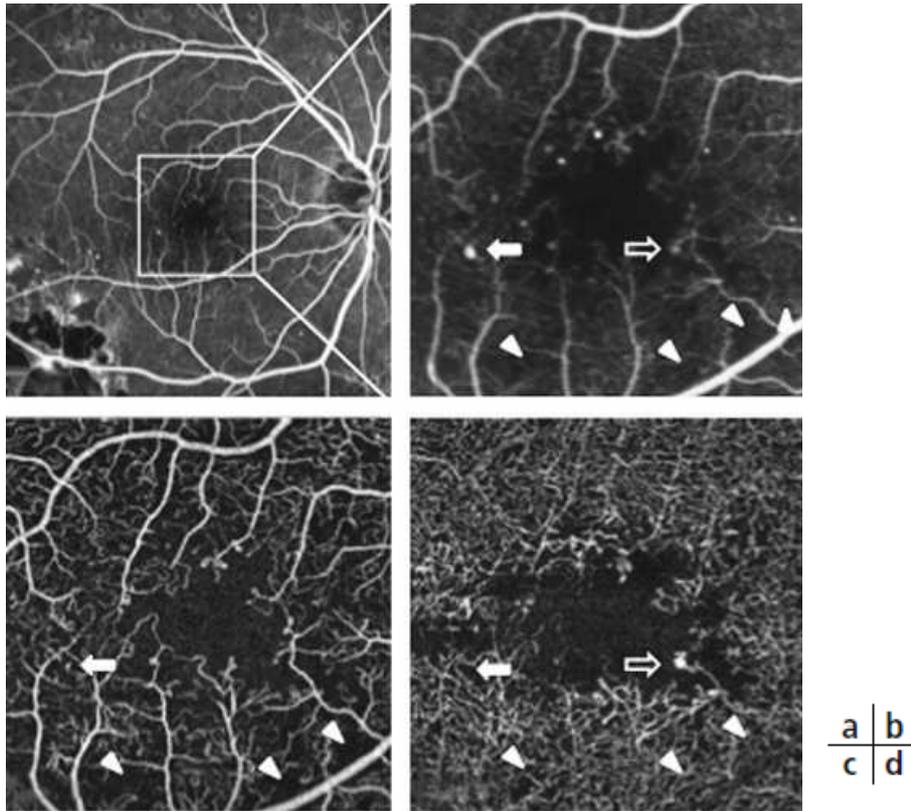


Figure 23: Angiographie a la fluorescéine

(a, b) et OCTA (c, d) d'une rétinopathie diabétique non proliférantes sévère traitée par photocoagulation pan rétinienne. Un carré de 3 × 3 mm a été délimité sur l'angiographie a la fluorescéine (AF) (a) et correspond a la taille de l'angiogramme en OCTA. Un micro-anévrisme (flèche pleine) détecté sur l'AF (b) n'est pas visualisé en OCTA ni dans le plexus superficiel (c), ni dans le plexus profond (d). Certains micro-anévrismes sont parfois mieux identifiés sur l'OCTA que sur l'AF (b, d : flèche creuse). Les zones de non-perfusion capillaire sont bien visibles en OCTA (b, c, d : têtes de flèche).

En OCTA, le nombre de micro-anévrismes détectés est plus important dans le lit capillaire profond que dans le lit superficiel, suggérant que les micro-anévrismes se développent principalement dans le réseau capillaire profond, comme a été retrouvé par les études histologiques [44]. La présence de micro-anévrismes est un signe précoce et un indicateur important de progression de la RD comme l'atteste la classification actuelle de la RD basée en partie sur leur nombre. L'absence de détection de certains micro-anévrismes par l'OCTA pourrait donc représenter un inconvénient pour l'analyse de la RD . Par ailleurs, les micro-anévrismes sont des signes indirects d'ischémie rétinienne et se développent principalement au bord de zones de non-perfusion. Ces zones de non-perfusion sont, au contraire, mieux analysées en OCTA qu'en angiographie a la fluorescéine. En effet, il a été montré que chez des sujets sains, l'angiographie a la fluorescéine ne permettait d'obtenir une bonne image du réseau capillaire que dans 30 % des cas : la densité capillaire ainsi observée n'était que de 50 % de celle retrouvée histologiquement sur des yeux de cadavres de donneurs sains du même âge [45] . En revanche, l'OCTA permet une analyse précise des zones de non-perfusion grâce a l'absence de superposition des deux lits capillaires et des phénomènes de diffusion. Ainsi, des mesures quantitatives de zones de non-perfusion capillaire ou de densité capillaire seraient plus précises en OCTA.

### **Détection des autres signes de rétinopathie diabétique**

A l'inverse des micro-anévrismes, les AMIR sont toujours bien visibles en OCTA, certainement en raison d'une circulation sanguine plus rapide au niveau de ces anomalies intrarétiniennes qui se développent également au bord de zones de non-perfusion [42]. Ces anomalies semblent se développer préférentiellement aux dépens du réseau capillaire superficiel mais, en raison d'artefacts de

projection, ils peuvent également être visualisés dans la couche du plexus capillaire profond. De la même façon, les néo vaisseaux pré rétiniens et pré papillaires sont bien visibles en OCTA et peuvent maintenant être quantifiés grâce aux nouveaux logiciels de mesures de surface, permettant ainsi d'évaluer précisément la réponse à un traitement [42].

### **Atteinte spécifique des réseaux capillaires superficiel et profond**

L'OCTA retrouve une modification des deux réseaux capillaires dès les stades précoces de RD. L'atteinte du lit capillaire superficiel semble différer du lit profond : dans le lit capillaire superficiel, la RD entraîne une raréfaction des capillaires avec présence de zones de non-perfusion (*Figure 29*). La visualisation et la délimitation de ces zones non perfusées du lit superficiel sont excellentes en cas de bonne fixation du patient et semblent plus précises qu'en angiographie à la fluorescéine. Cependant, l'OCTA ne permet actuellement qu'une visualisation limitée de l'aire maculaire, de 8 × 8 mm maximum sans détection possible de l'ensemble des zones ischémiques rétiniennes. Celle-ci nécessite la réalisation d'images avec excentration de la fixation puis reconstruction. Dans le lit capillaire profond, les zones de non-perfusion capillaire ne sont présentes que dans un tiers des cas environ et il existe une désorganisation de l'architecture du réseau capillaire [43]. En effet, comparé à un sujet normal qui présente en OCTA une architecture régulière du plexus profond organisé en vortex capillaires, le sujet diabétique présente une désorganisation du réseau profond avec des vortex capillaires difficilement identifiés (*Figure 29*). La sévérité des atteintes des deux lits capillaires en OCTA semble corrélée au stade de la RD définie sur les radiophotographies.

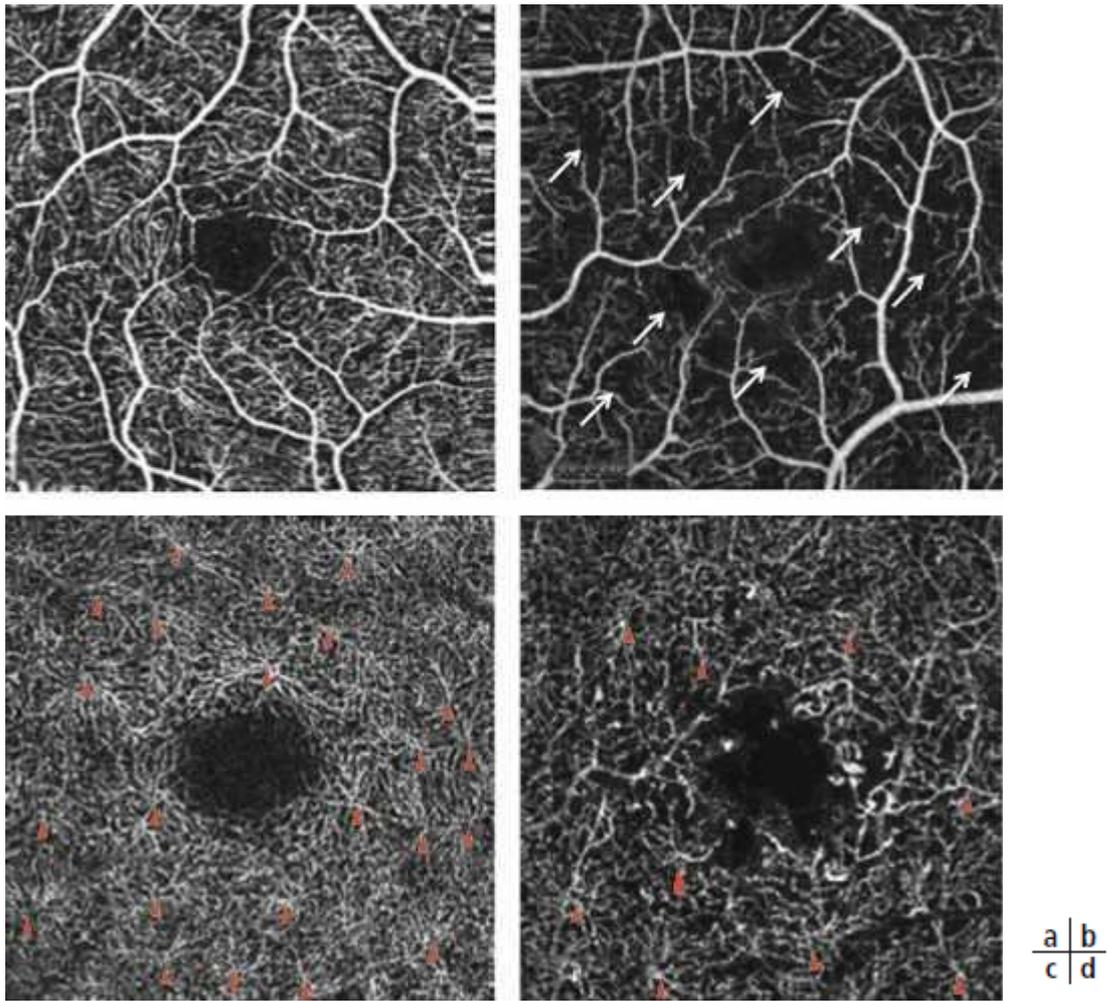


Figure 24: OCT-angiographie d'un sujet présentant une rétinopathie diabétique non proliférantes sévère (b, d) comparée a un sujet sain (a, c).Le plexus capillaire superficiel (b) présente une raréfaction capillaire avec de nombreuses zones de non-perfusion (flèches blanches), tandis que le plexus profond (d) présente une désorganisation avec disparition de l'organisation normale en vortex capillaires (vortex identifiés par les têtes de flèche rouges).

La ZAC est également bien visualisée et délimitée en OCTA. Les études concernant la mesure de la taille de la ZAC en angiographie a la fluorescéine pour grader les RD n'ont pas permis de retrouver une valeur pronostique significative de cette mesure [46] . Cependant la mesure de la ZAC semble plus précise au niveau du réseau capillaire superficiel en OCTA qu'en angiographie a la fluorescéine. Ainsi, des études récentes ont montré que la ZAC est élargie de façon significative et asymétrique chez les patients diabétiques comparés aux sujets sains en OCTA, et ce de façon proportionnelle a la sévérité de la rétinopathie diabétique [47,48].

### **Œdème maculaire diabétique**

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

### **Ophthalmoscopie 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. 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 pm pour un champ de 500, 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.

### **III-CLASSIFICATION DE LA MACULOPATHIE DIABETIQUE**

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

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

#### **CLASSIFICATION ETDRS DE L'ŒDEME MACULAIRE**

La classification de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) qui est la classification de référence pour les études cliniques. Elle classe l'œdème maculaire selon sa localisation par rapport au centre de la macula. L'œdème maculaire est ainsi défini comme tout épaissement rétinien touchant la région maculaire détectable à l'examen biomicroscopique ou sur des clichés couleurs stéréoscopiques du fond d'œil, associé ou non à des exsudats. C'est une définition clinique qui ne tient pas compte de l'analyse angiographique.

Tableau IV : classification EDTRS l'œdème maculaire

<b>classification EDTRS l'œdème maculaire</b>
<b>Œdème maculaire</b> épaississement rétinien localisé à moins de 1 DP du centre de la macula, associé ou non à des exsudats
<b>Œdème maculaire cliniquement significatif</b>
épaississement rétinien et/ou exsudats atteignant le centre de la macula
ou épaississement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500 um du centre de la macula mais ne l'atteignant pas
ou épaississement rétinien ayant une surface de 1 DP ou plus, situé, au moins en partie, à moins de 1 DP du centre de la macula

### **1-Classification de l'AAO (American Academy of ophtalmology) del'œdème maculaire diabétique**

La société américaine d'ophtalmologie a proposé une classification de l'ETDRS simplifiée pour l'œdème maculaire nommée classification internationale de l'American Academy of ophtalmology. Le niveau de gravité de l'œdème repose sur la distance entre l'épaississement rétinien et / ou les exsudats secs et le centre de la macula, et le risque visuel qui en découle. L'œdème maculaire est classé en minime, modéré ou sévère selon sa localisation par rapport au centre de la macula.

Tableau V : Classification de l'AAo l'œdème maculaire diabétique

<b><i>Classification de l'AAo l'œdème maculaire diabétique</i></b>	
<b>Niveau de sévérité de la maladie</b>	<b>Éléments observés au FO</b>
Œdème maculaire apparemment absent	Absence d'épaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur
Œdème maculaire apparemment présent	Épaississement ou exsudats secs au pôle postérieur
Œdème maculaire minime	Épaississement ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants de la macula
Œdème maculaire modéré	Épaississement ou exsudats secs au pôle postérieur proches du centre sans atteindre le centre de la macula
Œdème maculaire sévère	Épaississement ou exsudats secs au pôle postérieur atteignant le centre de la macula

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

## **2-Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM :**

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

Tableau VI : Classification de la maculopathie diabétique selon ALFEDIAM

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

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

### **3-Classifications modernes de l'œdème maculaire diabétique**

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

Toutefois, l'absence de parallélisme entre l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire n'autorise pas une classification de l'OMD, basée seulement l'épaisseur maculaire. Kim et al. ont proposés une classification de l'OMD selon son aspect en OCT, épaissement rétinien diffus, décollement séreux rétinien, traction vitréomaculaire et décollement de rétine tractionnel. ces aspects sont toutefois souvent associés et ne décrivent pas forcément des stades de gravité croissante. Avec l'augmentation de la résolution des OCT de nouvelle génération, de nouvelles anomalies intrarétiniennes sont décrites mais la valeur pronostique de ces anomalies n'étant pas encore clairement élucidée, il n'est pas encore possible de les intégrer dans une classification.

Tableau VII : Classification moderne de l'OMD

**Classification moderne de l'OMD**

<b><u>OMD minime</u></b>	Epaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distant du centre de la fovéa.
<b><u>OMD modéré</u></b>	Epaississement rétinien ou exsudats secs s'approchant du centre de la macula mais n'atteignant pas le centre
<b><u>OMD sévère</u></b>	Epaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la macula
<b><u>OMD tractionnel</u></b>	Epaississement rétinien maculaire associé à une traction vitréomaculaire à une membrane épimaculaire.
<b><u>Éléments de pronostic péjoratif</u></b>	<p>Ischémie maculaire:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- occlusion étendue des capillaires maculaires, avec un Eléments de pronostic minimum doublement de diamètre normal de la zone avasculaire centrale.</li> <li>- placard exsudatif rétrofovéolaire.</li> <li>- atrophie étendue des photorécepteurs au centre de la macula.</li> </ul>

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



**TRAITEMENT DE LA  
MACULOPATHIE DIABÉTIQUE**

## **I-BUTS**

Le traitement a pour buts d'améliorer l'AV et de traiter l'OM pour éviter l'évolution vers l'atrophie ou vers l'OM chronique ; et tout cela passe d'abord par le contrôle le cycle glycémique et les FDR associées.

## **II-MOYENS THERAPEUTIQUES**

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

### **1-L'équilibre des facteurs systémiques**

#### **a-L'équilibre strict de la glycémie**

La DCCT (diabetes control and complications Trial) [49] a démontré que l'administration intensive d'insuline retarde l'apparition et la progression de la rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type 1.

#### **b-L'équilibre de la pression artérielle**

Dans les études du WESDR [50], l'incidence de l'hypertension chez les patients diabétiques de type I est de 25,9% après 10 ans d'évolution. Dans l'étude de l'UKPDS [51], environ 40% des patients diabétiques de type 2 sont hypertendus, et cette proportion augmente à 60% à l'âge de 75ans. L'UKPDS a démontré que le contrôle de l'hypertension artérielle permet de réduire de 34% le risque d'évolution de la rétinopathie après 7ans et de 47 % la baisse de l'acuité visuelle après 9ans.

### **c-Traitement des dyslipidémies**

Les études suggèrent que la dyslipidémie contribue à la progression de la rétinopathie diabétique. La WESDR a démontré que la présence d'exsudats rétiniens est associée à une augmentation importante du taux de cholestérol chez les patients sous insuline.

Objectifs thérapeutiques chez le diabétique selon les recommandations de l'AFSSAPS [54] :

- Pression artérielle <130 mmHg/80mmHg
- LDL-cholestérol <1 g/l.

### **d- Syndrome d'apnée de sommeil**

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

Il pourrait jouer un rôle dans l'entretien de l'OM par l'hypoxémie et les modifications métaboliques qu'il engendre [52,53].

## **2-La photocoagulation au laser**

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

L'étude de l'ETDRS avait montré que le laser permettait de réduire de 50% la baisse d'acuité visuelle à 3 ans des yeux présentant un OMD

«cliniquement significatif», c'est à dire menaçant ou atteignant le centre de

la macula. Une amélioration de l'acuité visuelle était rarement observée et environ 15% des yeux à 3 ans continuaient à perdre de la vision malgré le traitement par laser [51]. Le 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 [52,55].

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

L'association de la photocoagulation au laser au traitement par anti-VEGFs n'a pas démontré d'effet supérieur par rapport au traitement par anti-VEGFs seul [54]. Dans le DRCR.Net, les yeux traités par ranibizumab ont obtenu un gain d'acuité visuelle moindre que ceux traités par ranibizumab associé à un traitement par laser différé d'au moins 6 mois (la grande majorité de ce groupe de patients n'a pas reçu de traitement laser) [56,57]. 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 [58].

Les mécanismes d'action du laser ne sont pas complètement compris, mais on pense qu'il peut y intervenir :

- La fermeture par coagulation et thrombose in situ des lésions microvasculaires qui fuient par manque d'étanchéité (ex: micro anévrysmes),
- La stimulation de la fonction de pompe de l'épithélium pigmentaire rétinien, avec remplacement de cellules déficientes par des cellules saines,

- La meilleure diffusion d'oxygène depuis la choroïde à travers les cicatrices de photocoagulation qu'à travers des cellules visuelles en état d'hypoxie chronique.

- La diminution de la diffusion passive à travers les vaisseaux maculaires. Les lasers argon et krypton tendent à être remplacés par de nouveaux lasers multispots à diodes YAG doublés en fréquence et semi automatisés qui, du fait de la qualité des longueurs d'ondes, permettent de réaliser des impacts extrêmement courts (10 à 20 ms) avec des spots à peine visible.

Le laser diode micropulsé est une nouvelle technologie consistant délivrer des impacts d'intensité minimale non visible et actif grâce à une inflammation induite mais sans destruction cellulaire.

### **Technique :**

Le traitement focal consiste à délivrer les impulsions laser au centre des couronnes d'exsudats secs situées entre 500-3000 $\mu$  du centre de la macula afin de provoquer une brûlure des microanévrismes et des lésions micro vasculaires. La taille des spots est de 50-100 $\mu$ , les impulsions ont une durée de 0,1 seconde et une puissance suffisante pour provoquer une atténuation douce ou l'effacement du micro anévrismes.

Le traitement des lésions situées jusqu'à 300 $\mu$  du centre de la fovéola peut être envisagé en cas de persistance de l'OMC malgré le traitement précédent et si l'acuité visuelle est inférieure à 6/10. Il est alors recommandé d'utiliser un temps d'exposition plus court, de 0,05 secondes.

Le traitement en grille est utilisé dans les zones d'épaississement rétinien diffus situées à plus de 500 $\mu$  du centre de la macula et à plus de 500 $\mu$  du bord temporal de la papille optique. Le spot a une taille de 100 $\mu$  et le temps d'exposition est de 0,1 secondes. Les brûlures doivent être très légères et

séparées les unes des autres par une distance égale à celle de chaque impact. Il est important d'effectuer une deuxième photocoagulation, dans un intervalle de 3 mois, dans les zones où l'œdème maculaire persiste.

A la différence des lasers conventionnels émettant un faisceau laser en continu, les lasers micro pulses (le plus souvent laser diode infrarouge à 810nm) délivrent des durées de pulses 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. [59].

Enfin, des complications du traitement par laser ont été décrites :

- scotomes para centraux
- impacts fovéolaires accidentels,
- néovascularisation choroïdienne développée à partir d'une cicatrice de photocoagulation,
- extension progressive des cicatrices de photocoagulation au pôle postérieur et en l'occurrence au niveau de la fovéola, entraînant une baisse d'acuité visuelle sévère.

#### **4-Anti-VEGF et VEGF-trap dans l'œdème maculaire diabétique**

Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire ou *vascular endothelial growth factors* (VEGF) sont impliqués dans la physiopathogénie de l'OMD. Les molécules inhibant ce facteur de croissance, administrées par IVT, ont été les premières à obtenir leur AMM pour le traitement de l'OMD associé à une baisse d'acuité visuelle significative. En 2012, un anti-VEGF, le ranibizumab (Lucentis®) obtient une AMM, suivi en 2015 par un VEGF-trap,

l'aflibercept (Eyléa<sup>®</sup>). Un autre anti-VEGF est utilisé hors AMM dans certains pays : le bévacizumab (Avastin<sup>®</sup>). Le pegaptanib (Macugen<sup>®</sup>) n'a jamais obtenu d'AMM dans cette indication, malgré la publication de quelques études.

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

### **Ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>)**

Le ranibizumab est le premier anti-VEGF à avoir obtenu l'AMM européenne et américaine pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle par OMD. Son efficacité a été démontrée dans plusieurs études prospectives randomisées et contrôlées, notamment les études READ-2 [60,61], RESOLVE [62], RESTORE [63], du DRCRnet (étude indépendante) [64,65] et RISE and RIDE [66]. Le ranibizumab a permis une amélioration significative de l'acuité visuelle de plus de 5 lettres chez environ trois quarts des patients, amélioration persistante dans le temps, au prix d'une diminution significative du nombre d'IVT dès la deuxième année de traitement. Dans l'étude READ-2 [60,61], le ranibizumab (0,5 mg) en monothérapie a été comparé au laser en monothérapie et à la combinaison ranibizumab plus laser. À 6 mois, l'acuité visuelle s'était améliorée significativement dans le groupe ranibizumab en monothérapie comparé au groupe laser en monothérapie ou ranibizumab plus laser. L'ajout du laser au ranibizumab n'apportait aucun bénéfice fonctionnel.

Le ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>, Novartis, Bâle, Suisse) a obtenu l'AMM européenne le 21 novembre 2012, révisée le 4 septembre 2014 pour le traitement chez l'adulte de l'OMD atteignant la région centrale associée à une baisse de l'acuité visuelle significative (inférieure ou égale à 5/10<sup>e</sup> en France selon les recommandations de la Haute autorité de santé [HAS]).

Aux États-Unis, le ranibizumab a obtenu début 2015 une extension de son

AMM, afin de traiter la rétinopathie diabétique associée à l'OMD. Cette extension a été obtenue grâce aux études RISE and RIDE notamment [67,68]. Le ranibizumab en injections mensuelles a non seulement permis de ralentir la progression de la rétinopathie diabétique périphérique mais aussi, et surtout, d'améliorer la rétinopathie diabétique. Le retard à l'instauration du ranibizumab réduisait cet effet bénéfique. Le groupe d'étude américain indépendant DRCRnet a réalisé une étude, appelée protocole S, afin de comparer l'efficacité de la La photocoagulation panrétinienne « immédiate » aux injections de ranibizumab associées à la photocoagulation panrétinienne « différée » au cours de la rétinopathie diabétique proliférante , il a ainsi montré que le traitement par injections de ranibizumab n'était pas inférieur, à 2 ans, à la La photocoagulation panrétinienne [69].

### **Aflibercept (Eyléa®)**

L'efficacité de l'aflibercept dans le traitement de l'OMD a été d'abord démontrée dans l'étude de phase II DA VINCI [24]. Celle-ci comparait quatre schémas de traitement par aflibercept, l'aflibercept était supérieur au laser pour le gain visuel et la réduction de l'épaississement rétinien central sans qu'aucune différence statistique n'ait été rapportée dans les quatre bras de traitement par aflibercept.

Les études de phase III VIVID et VISTA qui ont suivi ont permis l'obtention de l'AMM [70]. Dans ces études, deux schémas thérapeutiques avec l'aflibercept (2 mg Q4 ou 2 mg Q8 après une phase d'induction de 5 IVT mensuelles) ont été comparés au traitement par laser : les deux groupes de patients traités par aflibercept ont eu une amélioration rapide de l'acuité visuelle avec un gain moyen de 11 à 12 lettres à 1 an, significativement supérieur au gain

obtenu avec le laser (0 à 1 lettre). Ce résultat et cette différence avec le laser se sont maintenus au cours de la deuxième année [71]. Des résultats similaires ont été obtenus anatomiquement sur la réduction de l'épaississement maculaire, là aussi avec une supériorité clinique et statistique de l'aflibercept par rapport au laser. En revanche, aucune différence n'a été observée entre les deux schémas thérapeutiques d'aflibercept. De plus, aucun sur-risque d'effet indésirable systémique n'a été noté. À 2 ans, l'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté était la cataracte.

L'aflibercept (Eyléa<sup>®</sup>, Bayer, Leverkusen, Allemagne) a ainsi obtenu le 18 mars 2015 une AMM (et son remboursement en France fin août 2015) chez l'adulte, dans le traitement de l'OMD atteignant la région centrale associé à une baisse de l'acuité visuelle significative (inférieure ou égale à 5/10<sup>e</sup> en France selon les recommandations de la HAS). Le SMR est important et l'ASMR mineure (IV). Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients avec prise en charge du diabète optimisée. La dose recommandée est de 2 mg d'aflibercept. À l'instauration du traitement, le schéma d'AMM est fixe : Eyléa<sup>®</sup> est injectée une fois par mois pendant 5 mois consécutifs, puis tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections durant la première année. Il est recommandé néanmoins de s'assurer d'une réponse fonctionnelle et/ou anatomique au traitement après 3 à quatre injections. Ultérieurement, il peut être utile, en fonction du contexte clinique, de réaliser, un bilan fonctionnel et morphologique supplémentaire entre les injections. Si aucun gain visuel ou anatomique n'est observé après la phase d'induction, le traitement par Eyléa<sup>®</sup> sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris. Après les 12 premiers mois de traitement, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.

Aux États-Unis, l'aflibercept a obtenu début 2015, quelques semaines après le ranibizumab, une extension de son AMM, afin de traiter la rétinopathie diabétique associée à l'OMD. Cette extension a été obtenue grâce aux études VIVID et VISTA notamment [70,71]. L'aflibercept a non seulement permis de ralentir la progression de la rétinopathie diabétique périphérique mais aussi, et surtout, d'améliorer la rétinopathie diabétique.

### **Bévacizumab (Avastin®)**

Le bévacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui a été examiné dans près d'une dizaine d'études randomisées et contrôlées. Néanmoins, il n'a toujours pas d'AMM en ophtalmologie et reste interdit d'utilisation en France (la recommandation temporaire d'utilisation [RTU] du bévacizumab en France n'ayant été accordé le 1<sup>er</sup> septembre 2015 que dans l'indication DMLA exsudative). Les études sur le bévacizumab dans l'OMD l'ont comparé à la triamcinolone [72] pour la plupart et ne présentent donc pas d'intérêt dans la pratique quotidienne française.

L'étude BEVORDEX a comparé le bévacizumab à l'implant de dexaméthasone [73]. L'étude BOLT a comparé le bévacizumab 1,25 mg au laser [72,74] et a démontré, à 2 ans, la supériorité fonctionnelle du bévacizumab.

Une autre étude comparant le bévacizumab à l'association bévacizumab + traitement laser unique n'a logiquement retrouvé aucune différence [75].

Enfin l'étude de Lam et al. a comparé deux doses de bévacizumab (1,25 mg et 2,5 mg) dans l'OMD diffus uniquement. À 6 mois, après 3 IVT mensuelles et 3 mois sans traitement, un gain d'acuité visuelle a été montré, sans différence entre les deux groupes [76].

## **Comparaison des anti-VEGF et VEGF-trap**

Les études ayant comparé les anti-VEGF entre eux dans l'OMD sont rares. Trois peuvent être citées [77,78] et une dernière plus particulièrement analysée [79].

Une étude a examiné l'effet du bévacizumab et du ranibizumab chez 29 patients ayant reçu les deux produits à au moins 6 mois d'intervalle [77]. Cette faible méthodologie et le nombre limité de patients discréditent à eux seuls les résultats. L'étude BRDME est en cours et seul son protocole a fait l'objet d'une publication récente pour l'instant [80]. Elle comparera le bévacizumab et le ranibizumab aussi bien du point de vue efficacité que du point de vue médico-économique. La troisième publication est la première étude prospective randomisée qui a comparé le bévacizumab et le ranibizumab dans l'OMD [78]. Elle a étudié seulement 63 yeux de 48 patients qui ont reçu des IVT soit de 1,5 mg de bévacizumab soit de 0,5 mg de ranibizumab. Le laser de secours était autorisé dès le 3<sup>e</sup> mois. Les deux produits ont permis une amélioration visuelle et anatomique à 1 an. Les patients traités par ranibizumab ont nécessité moins d'IVT en moyenne (7,67 versus 9,84), ont plus rapidement présenté une amélioration de leur acuité visuelle et ont, à certaines visites (notamment celle du 2<sup>e</sup> mois), présenté un gain d'acuité visuelle supérieur.

La quatrième publication, très récente, est la seule ayant comparé les deux anti-VEGF (ranibizumab et bévacizumab) et le VEGF-trap (aflibercept) dans l'OMD [79]. Le DRCRnet a comparé, de façon indépendante financièrement, l'efficacité du ranibizumab 0,3 mg (posologie américaine et non européenne), de l'aflibercept 2 mg et du bévacizumab 1,25 mg, administrés selon un même schéma thérapeutique (critères de re-traitement propres au DRCRnet mais

exigeants). Il s'agit du protocole T, étude prospective, randomisée, multicentrique ( $n = 89$  centres), américaine, en mono-insu (plus de la moitié des patients dans chaque groupe a nécessité un traitement bilatéral et il y a donc eu une levée de « l'aveugle »). Dans l'analyse globale de la population de l'étude, une efficacité cliniquement équivalente a été obtenue pour les trois traitements. En revanche, des différences d'efficacité ont été observées en fonction de l'acuité visuelle : lorsque l'acuité visuelle initiale était égale ou supérieure à 20/40, l'efficacité des trois traitements était identique, avec une médiane de 9 IVT pour aflibercept versus 10 IVT pour les deux autres molécules. En revanche, lorsque l'acuité visuelle initiale était inférieure ou égale à 0,5 (68 lettres ou 20/50) – ce qui correspond d'une part à une sous-analyse planifiée avant la réalisation de l'étude (c'est-à-dire sous-analyse non post hoc) et d'autre part au critère HAS de remboursement –, l'aflibercept était alors statistiquement et cliniquement plus efficace que le ranibizumab à la dose de 0,3 mg ou que le bévacizumab (gain visuel de + 19, + 14 et + 12 lettres respectivement à 1 an, avec une médiane de 10, 10 et 11 IVT respectivement). Il y a eu aussi moins de séances laser complémentaires à partir de la 24<sup>e</sup> semaine pour l'aflibercept par rapport au bévacizumab seulement.

Du point de vue de l'efficacité anatomique, l'aflibercept était dans l'analyse globale de la population plus efficace statistiquement que les deux autres, la différence étant vraiment majeure par rapport au bévacizumab (réduction de 169, 147 et 101  $\mu$  respectivement à 1 an). Du point de vue de la tolérance, aucune différence statistique n'a été notée à 1 an entre les trois molécules pour les effets indésirables cardiovasculaires au sens de la définition classique (c'est-à-dire décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) de l'Antiplatelet Trialists' Collaboration

(APTC) [81].

La question en suspens pour l'Europe où seul le Ranibizumab 0,5 mg est autorisé est la suivante : est-ce que les résultats auraient pu être meilleurs avec le Ranibizumab 0,5 mg avec un schéma de traitement PRN au lieu de 0,3 mg PRN et ainsi effacer la différence avec l'Aflibercept ?

Il est en tout cas intéressant de noter dans le rapport de la commission de transparence de la HAS du 18 mars 2015 que :

- d'une part, une méta-analyse de comparaison indirecte aflibercept–ranibizumab selon la méthode de Bucher (quatre études pivotales) et selon la méthode bayésienne (dix études hétérogènes) retrouve une différence identique à celle du protocole T (gain de 4,7 lettres de plus avec l'aflibercept par rapport au ranibizumab) [82] ;

- d'autre part, « les résultats du protocole T doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où l'aflibercept n'était pas administré selon le schéma posologique recommandé par l'AMM et où le ranibizumab n'était pas utilisé à la dose validée par l'AMM en Europe (0,3 mg au lieu de 0,5 mg), etc. [et que] au vu des données disponibles, aucun impact n'est attendu de la spécialité Eyléa® par rapport à Lucentis® en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et de la qualité de vie des patients traités » (commission de la transparence, 2015).

### Les corticoïdes

Deux corticoïdes ont une AMM pour le traitement de l'OMD : l'Ozurdex® (implant de dexaméthasone biodégradable) et l'Iluvien® (acétonide de fluocinolone).

**L'Iluvien®** est un implant non biodégradable de 190 ug d'acétonide

de fluocinolone, injecté dans la cavité vitréenne à l'aide d'une aiguille 25G. Il permet la délivrance progressive de la fluocinolone sur une durée de 36 mois. **L'Ozurdex®** est un implant biodégradable, contenant 700 ug de dexaméthasone, à libération progressive. Sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 mois.

### Le traitement chirurgical

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

En l'absence de traction, les résultats de la vitrectomie ne sont pas probants.

### Les autres traitements

## LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

Deux études ont montré l'effet bénéfique des (Ticlopidine et aspirine à 1g/j) pour ralentir l'augmentation de nombre de micro anévrysmes, l'effet de la Ticlopidine n'étant observé que chez les diabétiques insulino-dépendants. Mais l'effet observé n'a pas été considéré comme suffisamment cliniquement significatif pour que ces traitements soient recommandés pour la rétinopathie diabétique. L'EDTRS n'a pas démontré d'effet bénéfique de l'aspirine (à 650mg/j) sur l'évolution de la rétinopathie diabétique évoluée ; cependant il n'existe pas d'effet délétère de l'aspirine notamment pas de risque majoré d'hémorragie en cas de rétinopathie diabétique proliférantes.

## LES INHIBITEURS DE LA PROTEINE KINASE C- B :

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

La PKC- $\beta$  intervient dans la signalisation intracellulaire du VEGF. Il existe deux molécules anti-PKC par voie orale.

Une molécule non-spécifique — PKC412: elle inhibe aussi bien toutes les isoformes de PKC que les récepteurs VEGF 1 et 2, montrant une efficacité avec réduction significative de l'épaisseur maculaire dans une étude randomisée de l'œdème maculaire diabétique, mais entraînant des effets secondaires importants (diarrhée, nausées, vomissements et cytolysé hépatique), nécessitant l'arrêt du traitement chez 22 % des patients recevant la dose de 150 mg/j).

Une molécule spécifique -le ruboxistaurin: spécifique de la PKC-  $\beta$ , elle est bien tolérée. Son efficacité a été démontrée à la dose de 32 mg/j chez les patients très atteints de rétinopathie diabétique non proliférantes sévère. En revanche, il n'a été aucun effet sur la progression de la rétinopathie diabétique. Cela est sans doute dû au fait que :

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

### III-RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT

#### QUAND TRAITER L'OMD ?

##### - En l'absence de baisse de l'acuité visuelle

La prévention primaire par l'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable (notamment équilibre glycémique et de la pression artérielle). outre la rééquilibration des facteurs systémiques, le seul traitement recommandé lorsque l'acuité visuelle est normale, est le traitement par laser, indiqué en cas d'OMD modéré

##### - S'il existe une baisse significative de l'acuité visuelle.

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

#### COMMENT TRAITER ?

##### En l'absence de baisse d'acuité visuelle significative

Outre l'équilibre des facteurs systémiques, le seul traitement à envisager est le laser OM sans atteinte centrale : le traitement par laser est indiqué en cas d'OM modéré. Le traitement sera réalisé avec une intensité modérée, et à distance prudente du centre de la macula. Seules les lésions (notamment les micros anévrysmes) situées à plus de 750 à 1000 microns du centre de la macula seront traitées. L'application d'impacts de laser plus proches du centre de la macula, n'est pas recommandée.

Si l'OMD est surtout secondaire à des OM sévères (avec atteinte centrale) diffusions à partir de micro anévrysmes, un traitement par laser peut

être réalisé, en respectant les précautions énoncées ci-dessus. Sinon, une surveillance est recommandée (pas d'indication préventive aux IVT en l'absence de données complémentaires du fait du risque d'endophtalmie et de la possible amélioration spontanée de l'OMD).

**En cas de baisse d'acuité visuelle significative due un OMD sévère (c'est dire avec atteinte centrale)**

Une vitrectomie peut être proposée en cas d'OMD tractionnel : c'est à dire s'il existe une traction vitréomaculaire évidente en OCT, ou une membrane épimaculaire épaisse s'il existe un doute sur l'existence d'une traction, une vitrectomie pourra être proposée devant l'échec des traitements par injections intravitréennes.

En l'absence de traction, un traitement par injections intravitréennes sera proposé de première intention. Seul ce traitement permettra d'obtenir un gain rapide d'acuité visuelle. Il sera éventuellement complété ultérieurement par un traitement par laser. Trois traitements peuvent être proposés en première intention devant un OMD sévère associé à une baisse de l'acuité visuelle : les anti-VEGFs (ranibizumab et aflibercept) ou l'implant de dexaméthasone. Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGFs sera proposé de première intention chez les patients présentant un OMD atteignant la région centrale associé à une baisse d'acuité visuelle, D'autant plus qu'il existe une ischémie rétinienne périphérique sévère, et à fortiori une rubéose irienne .En l'absence de contre-indications aux anti-VEGFs :antécédents cardio- vasculaires récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois théoriquement), grossesse, mais à condition qu'un suivi mensuel soit possible, indispensable au cours de la première année . Ce traitement sera proposé également en cas de contre-indications à l'Ozurdex® . Le choix entre les 2 anti-

VEGFs disponibles, Lucentis® et Eyléa® sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison en face à face entre les 2 traitements aux doses commercialisées en Europe.

Le traitement par injections intravitréennes d'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) pourra être proposé de première intention, conformément à l'AMM. Chez le patient pseudophaque et chez le patient phaque, pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible (difficultés de déplacement, patient peu compilant, ou ne souhaitant pas venir tous les mois), ou lorsqu'il existe des contre-indications au traitement par anti-VEGFs. S'il s'agit d'un sujet jeune, dont le cristallin est Clair, il devra être prévenu du risque de cataracte. Ce traitement est contre-indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré, d'aphaquie, en présence d'un implant à fixation irienne, ou d'une iridectomie périphérique de grande taille, en cas d'antécédents infectieux oculaires (herpes, toxoplasmose..).

Un traitement par laser pourra être associé secondairement au traitement par injections intravitréennes, sur les zones d'OM péri fovéales persistantes, en respectant les précautions déjà énoncées. En cas d'inefficacité du traitement intra vitréen initial, un changement de traitement par une des autres molécules pourra être réalisé, en respectant les contre- indications respectives. Enfin, le traitement par ILUVIEN® pourra être proposé aux patients non répondeurs aux traitements par anti-VEGFs. S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des Corticoïdes intravitréennes de courte durée a déjà été démontrée, et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes. On pourrait néanmoins le tenter aussi en cas d'échec sous

Ozurdex®

## **1-Schéma thérapeutique et de surveillance**

Même si le Bévacizumab est injecté hors AMM, on respectera le même schéma thérapeutique, ainsi comme les mêmes instructions de surveillance que le Ranibizumab.

### **Traitement par Ranibizumab :**

Il sera réalisé selon le schéma suivant :

-traitement d'induction par 3 injections mensuelles

-s'il existe une amélioration de l'acuité visuelle et/ou une diminution de l'épaisseur maculaire à l'issue de cette phase, le traitement sera poursuivi mensuellement jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale ainsi que la réduction maximale de l'épaississement rétinien maculaire soient atteints, c'est à dire jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de modification de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire centrale pendant trois évaluations mensuelles successives. Après cette phase, deux stratégies sont possibles, soit suivi mensuel (ProReNata, PRN) et reprise des injections en cas de diminution de l'acuité visuelle et /ou augmentation de l'épaisseur maculaire, soit stratégie « Treat and extend » comprenant des injections fixes réalisées avec des intervalles croissants et une reprise des injections plus fréquentes en cas de récurrence de l'OMD.

-Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par ranibizumab sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

### **Traitement par l'Aflibercept.:**

Il sera réalisé selon le schéma fixe de l'AMM. A l'instauration du traitement, l'aflibercept est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs

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

**Traitement par dexaméthasone biodégradable (Ozurdex®) :**

Après la première injection, des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire. En cas d'hypertonie oculaire  $> 21$  mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé dans les 15 jours suivant l'injection, uniquement après la 1<sup>ère</sup> injection. Ultérieurement, des contrôles plus espacés seront possibles. Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la première injection, ou si une hypertonie oculaire sévère non contrôlable survient, le traitement par dexaméthasone biodégradable sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

**Traitement par acétonide de fluocinolone (L'lluvien®) :**

Des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire. En cas

d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé au septième jour. Le contrôle de la pression oculaire sera poursuivi ultérieurement tous les trois mois.

### **Traitement par bevacizumab**

Dans notre série, le traitement administré une fois par mois trois fois à la dose de 1,25 mg et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives. Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée. Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois. Il s'agit donc d'un traitement fonctionnel. L'objectif est d'obtenir une stabilisation visuelle. En cas d'amélioration de l'acuité visuelle, les injections mensuelles seront poursuivies jusqu'à obtention du gain maximal et de la stabilisation de l'acuité visuelle (3 points de stabilité à 3 examens successifs). Lorsque l'acuité visuelle baisse, le traitement est repris. En l'absence d'amélioration de l'acuité visuelle après 3 injections, il n'est pas utile de poursuivre le traitement.

## Cas particuliers

### **- Grossesse :**

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

majorité des cas. Les traitements par anti-VEGFs doivent être évités pendant la grossesse.

### **- Rétinopathie diabétique Floride et OMD :**

La RD floride est une forme rare mais grave de RD survenant chez le sujet jeune diabétique, remarquable par son évolutivité très rapide Elle se caractérise par une ischémie rétinienne sévère, pouvant se compliquer très rapidement de néo vascularisation, pouvant même atteindre le pôle postérieur. Une photocoagulation pan rétinienne rapide est indiquée dans ces formes graves de RD floride. La présence d'un OMD est habituelle en cas d'aggravation rapide de la RD. Cet OMD est principalement lié à l'ischémie rétinienne sévères et donc probablement au taux élevé de facteurs de croissance dans la cavité vitréenne. Si l'acuité visuelle est normale ou modérément diminuée, la PPR à elle seule peut permettre une disparition de l'OMD, même si l'injection d'anti-VEGFs permet de réaliser plus lentement et donc avec moins de risque la PPR. Si l'acuité visuelle est sévèrement réduite, le traitement de choix est le traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGFs. En cas de fibrose associée à la néo vascularisation, on sera vigilant sur le risque de rétraction de la fibrose induite par les anti-VEGFs.

### **-La chirurgie de la cataracte peut aggraver un OMD préexistant**

L'aggravation survient en général environ 6 semaines après la chirurgie. En cas d'OMD préexistant atteignant la région centrale. Un traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGFs ou par Ozurdex® sera entrepris avant la chirurgie et poursuivi en post opératoire. En cas d'apparition d'un OMD atteignant la région centrale après la chirurgie, le traitement de choix est l'Ozurdex® en l'absence de contre-indications, du fait de la composante inflammatoire.

### **- Oeil vitrectomisé :**

Du fait de l'absence de gel vitréen, une clairance plus rapide des produits injectés dans le vitré peut être observée. Avec l'implant de dexaméthasone, les études ont montrées des concentrations vitréennes de dexaméthasone équivalentes dans les yeux vitrectomisés et non vitrectomisés . Peu de données sont disponibles concernant les anti-VEGFs.

### **Les Facteurs principaux qu'influencent le choix des traitements :**

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

- de l'acuité visuelle, en tenant compte des exigences professionnelles et notamment du besoin de conduire .
  - dutype d'OMD : localisation et sources des diffusions (microanévrismes...)
  - de la présence d'un élément tractionnel associé à l'OMD.
  - de la sévérité de l'ischémie rétinienne associée, notamment rubéose irienne.
  - de l'état du cristallin : cristallin Clair, cataracte, pseudophaquie, implant à fixation irienne, aphaquie.
  - de la pression intraoculaire et de l'existence d'un glaucome de la possibilité du patient à venir tous les mois, de la compliance du patient.
  - de l'existence de contre-indications aux différents traitements, notamment antécédents cardio-vasculaires récents, grossesse, antécédents oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...).



## **MATÉRIELS ET MÉTHODES**

Il s'agit d'une étude mono centrique rétrospective réalisée entre juin 2015 et janvier 2017, au sein du service d'ophtalmologie à L'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

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

nous avons recensé dans notre étude 120 patients dont l'âge moyen est de 55 ans avec une légère prédominance féminine . L'ancienneté du diabète varie de 5 à 30 ans avec une moyenne de 16 ans

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

Le nombre d'injections que nos patients se sont vu administrer varie entre 3 et 12 injections intravitréennes de Bevacizumab selon les cas avec une moyenne de 4 , et dont le suivi se fait au moyen du contrôle régulier de l'acuité visuelle et aussi de l'épaisseur maculaire centrale à l'aide de OCT .

➤ **critères d'inclusions :**

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients présentant une maculopathie diabétique œdémateuse jamais traitée auparavant et qui avaient les mêmes caractéristiques :

- acuité visuelle < 5/10ème
- une épaisseur maculaire  $\geq 300$  um
- un contrôle glycémique et tensionnel optimal.

➤ **critères d'exclusions :**

Nous avons exclus de notre étude :

- Les malades présentant une ischémie maculaire ou un œdème maculaire tractionnel, ou des formes compliquées par une excavation papillaire totale ou par un trou maculaire.
- Les malades ayant déjà reçu un traitement par laser focal ou autre pour leur œdème (injection intra vitréenne de corticoïdes),
- Les malades perdus de vue
- les malades présentant une affection rétinienne ou nerveuse autre que la rétinopathie diabétique.

## **I-MATERIEL D'INJECTION :**

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

- Un mydriatique qui permettra un examen du fond d'œil après l'injection.
- Un champ opératoire.
- Cotons-tiges stériles
- Gants stériles
- De la Bétadine (povidone iodine).
- Collyre anesthésique local
- Une seringue (de 1 cc et une aiguille 30 G) contenant 1,25mg de Bevacizumab.
- Un blépharostat.

- Une pince de paufique .

## **II-METHODE D'INJECTION :**

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

### ➤ **Préparation de l'opérateur et du patient**

- Dans la salle d'IVT, le patient revêt une sur-blouse à usage unique non stérile et une charlotte.

- L'opérateur est aidé par un(e) assistant(e) qui porte une blouse propre, une charlotte, un masque chirurgical. L'assistant(e) effectue une friction hydro alcoolique des mains avant de préparer la table et de servir les produits à utiliser au cours de l'IVT.

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



*Figure 25: photographie montrant le déroulement d'une IVT*

### ➤ Réalisation de l'IVT

- Instillation de l'anesthésie topique (collyre unidose : type oxybuprocaine ou tétracaïne).
- Détersion initiale de la surface de la peau péri-oculaire du patient par la povidone iodée scrub. Rinçage avec du sérum physiologique et séchage avec des compresses stériles.
- Au plus près de l'acte, préparation de la table opératoire de façon aseptique : mise en place d'un champ de table stérile, d'un marqueur de la pars plana, d'un blépharostat, de coton-tige, de compresses et de cupules stériles.
  - désinfection des paupières et des cils et des culs de sac à l'aide de la povidone iodée en solution ophtalmique à 5% ,puis rinçage des culs de sac avec du sérum physiologique stérile.
- Préparation de la seringue contenant le produit à injecter de façon stérile par l'opérateur au plus près de l'injection, sauf si l'injection est préparée à l'avance par une pharmacie à usage intérieur (PUI). Changer d'aiguille pour l'injection (aiguille 30 gauge ).
  - Mise en place d'un champ stérile isolant l'œil du patient, puis d'un blépharostat de façon à limiter les risques de contact entre l'aiguille et le bord libre des paupières ou des cils.
  - IVT entre 3,5 et 4 mm du limbe : injection lente de 1,25mg de bevacizumab , puis retrait lent de l'aiguille et application d'un coton-tige pour éviter un reflux.
  - Administration recommandée d'un antibiotique topique en post-injection immédiat.
- Réalisation de la traçabilité des dispositifs médicaux stérilisables ou à usage unique.

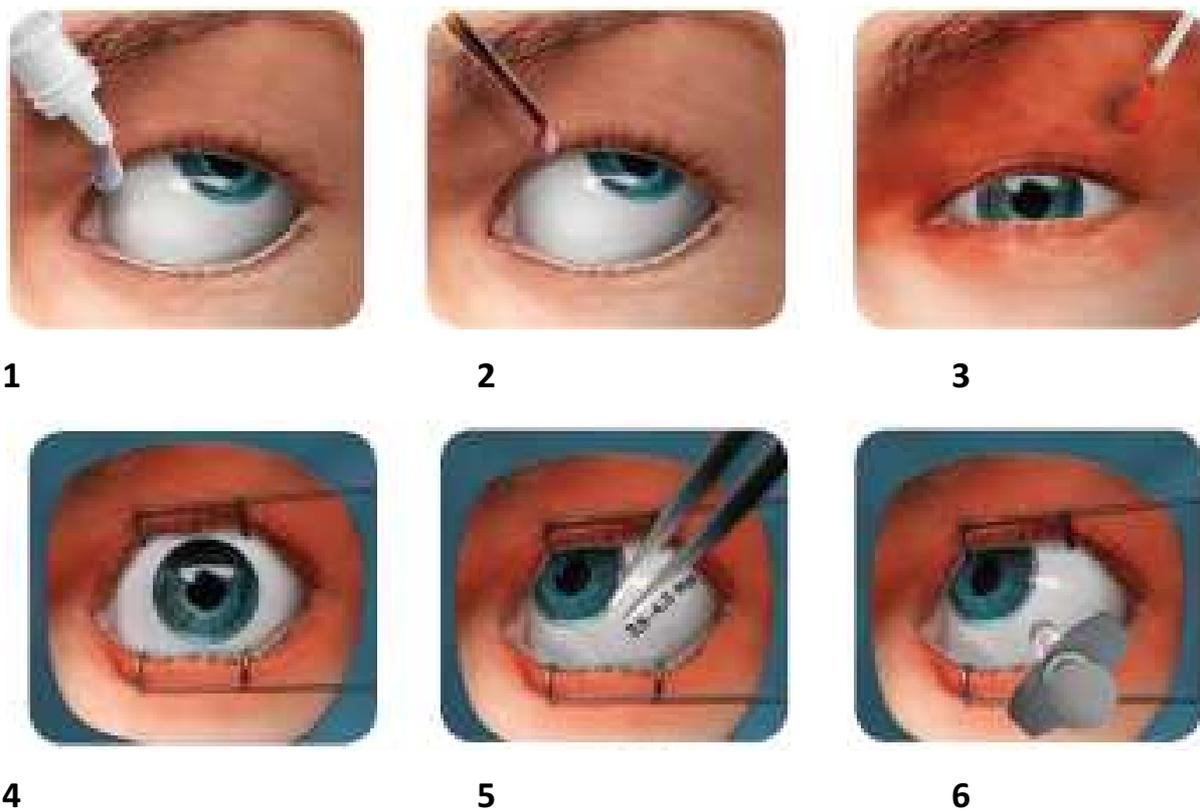


Figure 26: Procédure d'injection .

1. Administrer un anesthésique topique.. 2. Instiller un désinfectant (p.ex. une solution de povidone-iode à 5% ou équivalent) sur les paupières, les marges des paupières et dans le sac conjunctival. Une dilatation des yeux avant l'injection n'est pas nécessaire. 3. Un désinfectant (p.ex. une solution de povidone-iode à 10% ou équivalent) peut être appliqué sur la peau périoculaire, les paupières et les cils, en évitant toute pression excessive sur les glandes oculaires.4. Recouvrir à l'aide d'un champ stérile et insérer un spéculum oculaire stérile. 5. Indiquer au patient de tourner l'oeil dans la direction opposée au site d'injection. Positionner l'oeil de façon adéquate. Dans une zone postérieure au limbe à 3,5–4,0 mm de distance, marquer un site d'injection6. Insérer l'aiguille pour injection dans la cavité vitrénne, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume d'injection de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

### ➤ Surveillance post-IVT

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

Après la série des 3 premières IVT : (schéma ci-dessous)

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

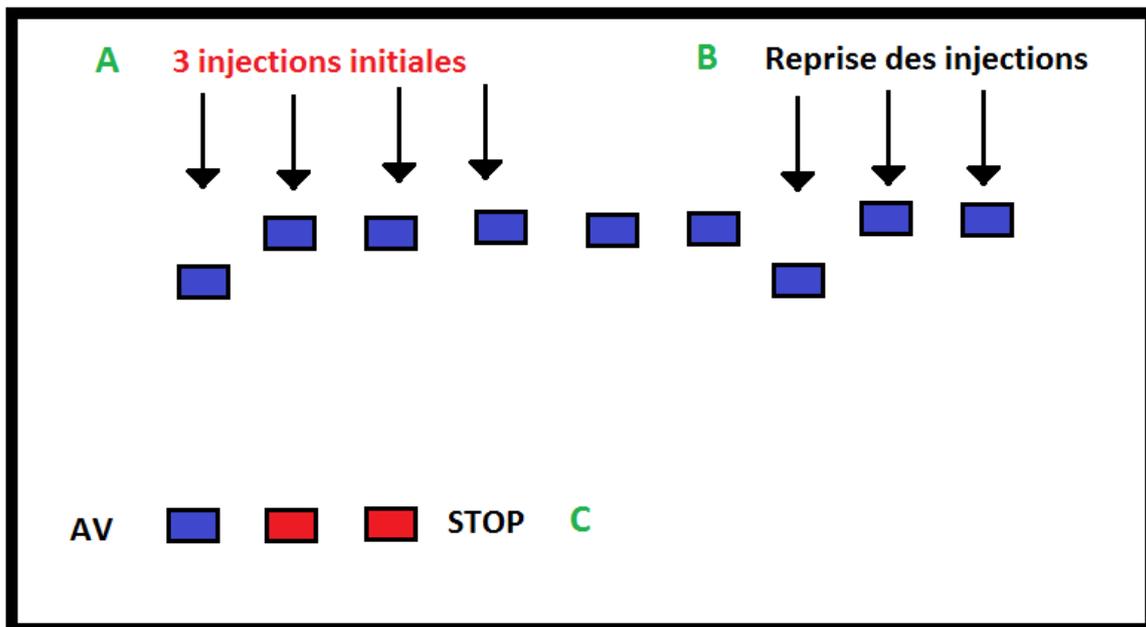


Figure 27: Schéma représentant le protocole d'injection suivi dans notre service .

### III-LE SUIVI

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

#### **On dit qu'il y a :**

- Amélioration si le gain est  $\geq 2$  lignes
- Stabilisation si fluctuation  $\leq 1$  ligne
- Dégradation si perte de  $\leq 2$  lignes

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

### IV-RECUEIL DES DONNEES STATISTIQUES :

Le recueil des données est effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes $\pm$  déviations standard ou médiane et quartiles, et les variables qualitatives en effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été comparées par le test de Student , et les variables qualitatives ont été comparées à raide du test de Chi 2 de Pearson ou du test exact de Fisher. L'intervalle de confiance à 95% et le seuil de signification de 5%.



# RÉSULTATS

## I-DONEES EPIDEMIOLOGIQUES

Nous avons recensé dans notre étude 140 yeux.

### 1-L'Âge

Dans notre série l'âge moyen des patients est de 55 ans, qui varie de 24 à 70 ans.

### 2-le Sexe

Notre étude montre une légère prédominance féminine .

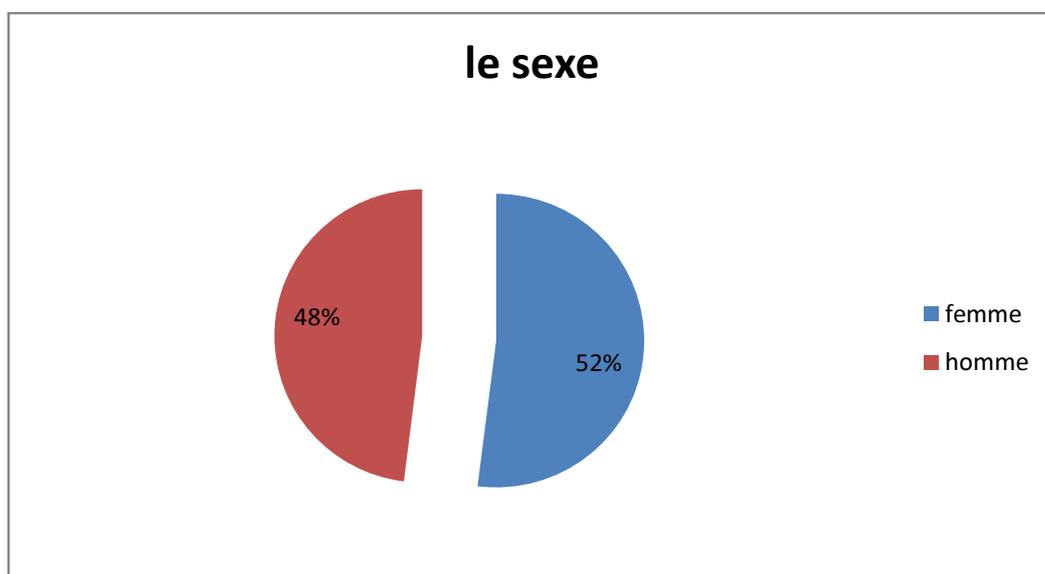


Figure 28: répartition de l'œdème maculaire diabétique selon le sexe.

### 3-Le diabète

- Le type de diabète : dans notre étude nous avons relevé une prédominance du diabète de type 2 dont l'ancienneté varie de 5 à 30 ans, avec une moyenne de 16 ans.

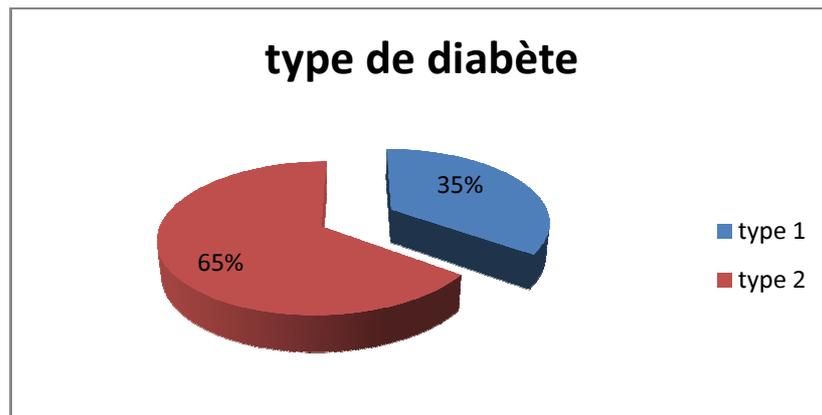


Figure36: pourcentage de l'OMD selon le type de diabète.

- Le traitement du diabète :

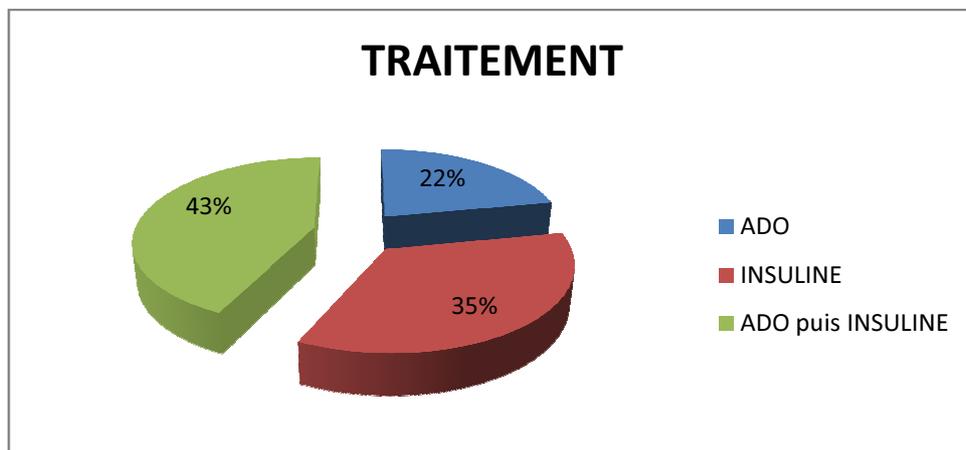


Figure 37: Pourcentage des patients en fonction du traitement du diabète.

#### 4-Motif de consultation

Dominé par la baisse de l'acuité visuelle. Dans 89% des cas, les patients se plaignent d'un trouble visuel apparaissant le matin au réveil, avec BAV, un syndrome maculaire, voire des troubles de la lecture.

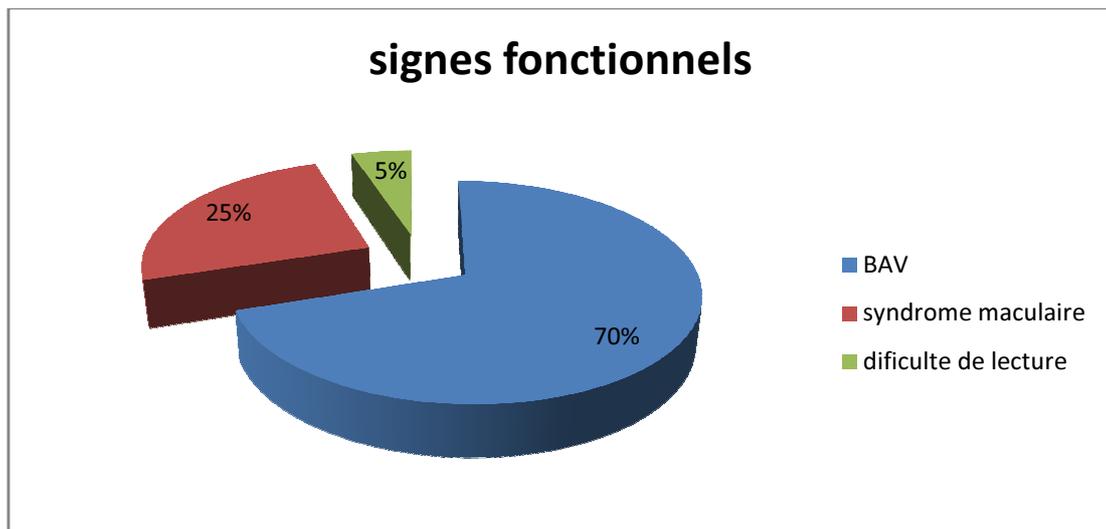


Figure 29: répartition des patients selon les signes fonctionnels.

## 5- Facteurs de risque

Représentés essentiellement par :

- Mauvais équilibre glycémique, avec HbA1C supérieure à 7%
- HTA mal équilibrée, associée ou non à une néphropathie
- Dyslipidémie

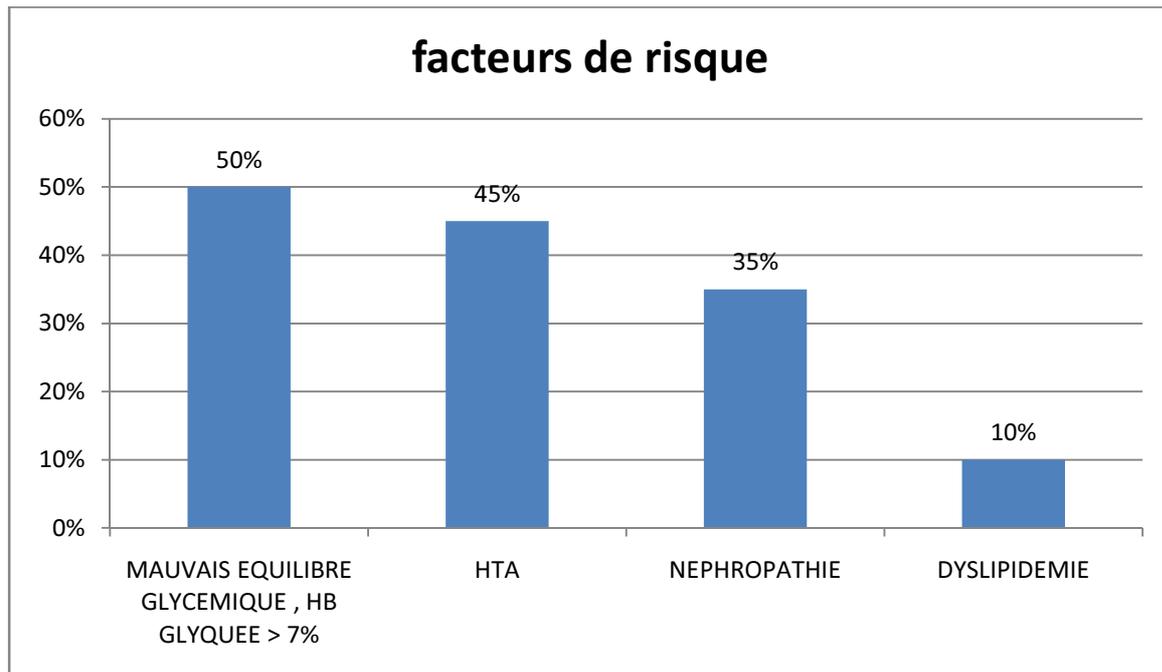


Figure 30: Pourcentage des patients en fonction des facteurs de risque.

## 6-Délai de consultation:

Le délai moyen de consultation est de 8 mois, avec des extrêmes allant de 1 à 24mois. 70% des patients ont consulté dans un délai de 3 mois.

## II-LES DONEES CLINIQUES

### 1- L'acuité visuelle :

Tous nos patients avaient une acuité visuelle inférieure à 5/10, condition sine qua none pour réaliser toute IVT dans notre formation.

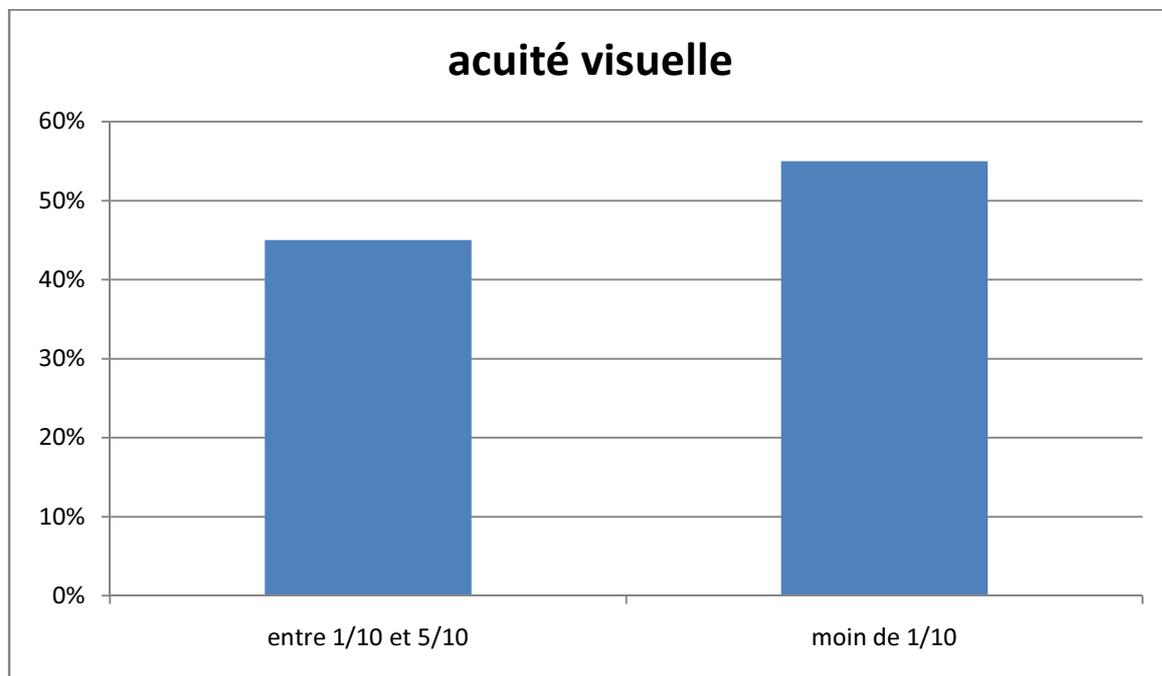


Figure 31: Pourcentage des patients en fonction de l'acuité visuelle .

## 2-l'examen du segment antérieur

<b>Rubéose irienne</b>	<b>9 patients</b>
<b>Hypertonie oculaire</b>	<b>12 patients</b>

## 3-L'examen du segment postérieur

<b>Stade de rétinopathie diabétique</b>	RDNP minime à modérée: 7% (9patients) RDNP sévère: 31% (37patients) RDP: 62% (74patients)
<b>Etat du vitré</b>	HIV : 6 patients

## 4-Caractéristique de la maculopathie diabétique

Classification de la maculopathie diabétique selon le ALFEDIAM.

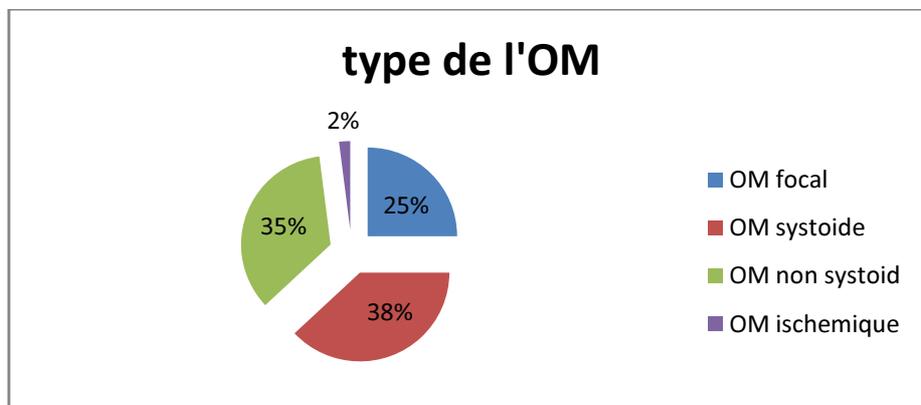


Figure 32: répartition des patients selon le type de l'OM.

## 5-Epaisseur maculaire à l'OCT :

L'épaisseur fovéale avant le traitement est comprise entre 300µm et 750µm (moyenne de 480µm)

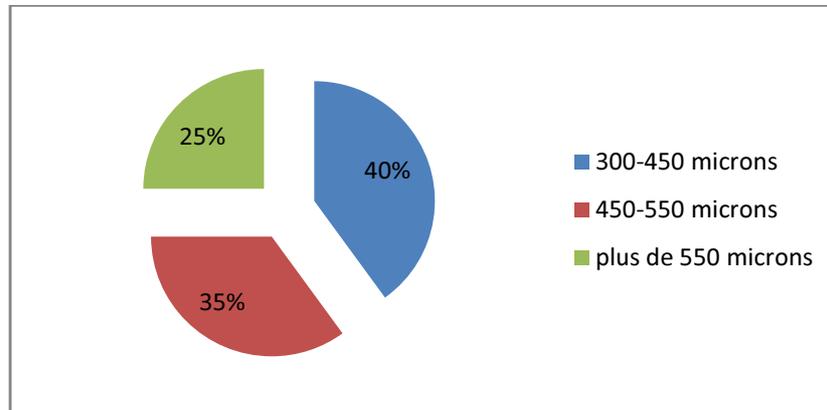


Figure 33: Pourcentage des patients selon l'épaisseur de l'OM

## 6-Bilatéralité :

L'atteinte est bilatérale chez 20 patients ce qui représente 16% des cas.

## 7-Lésions associées à la maculopathie diabétique

<b>Les anomalies de l'interface vitréo-rétinienne (MEM, DPV)</b>	35% des cas (42 patients )
<b>Analyse des exsudats</b>	
<b>Centro-fovéolaires</b>	33% des cas (39 patients )
<b>Extra-fovéolaires</b>	12% des cas (14 patients )
<b>Une désorganisation de la couche des photorécepteurs et de la jonction SI/SE</b>	30% des cas (36 patients )
<b>Présence d'un DSR</b>	18% des cas (21 patients )
<b>Présence d'une logette centrale</b>	28% des cas (33 patients )

### **III-LE TRAITEMENT :**

#### **L'EQUILIBRE DES FACTEURS DE RISQUE :**

Tous les patients hypertendus ont été mis sous régime hyposodée, une monothérapie est suffisante dans 75% des cas alors qu'une bithérapie est instauré chez les 35%.

Tous les patients en hyperlipidémie sont mis sous régime,un traitement par statine a été nécessaire dans 80% des cas.

Un traitement hypoglycémiant est instauré chez tous les diabétique , en association avec des ADO chez 25% des patients et a une insulinothérapie chez 75% des cas .

#### **L'INJECTIONS INTRA VITRIEENNES DE BEVACIZUMAB :**

Les IVT de Bévacicumab ont été réalisées sur 140 yeux .

Le nombre d'injections est de 3 à 12 selon les cas, un nombre moyen d'IVT de 4.

Le recul dans notre étude varie de 3 à 18 mois avec une moyenne de 9 mois .

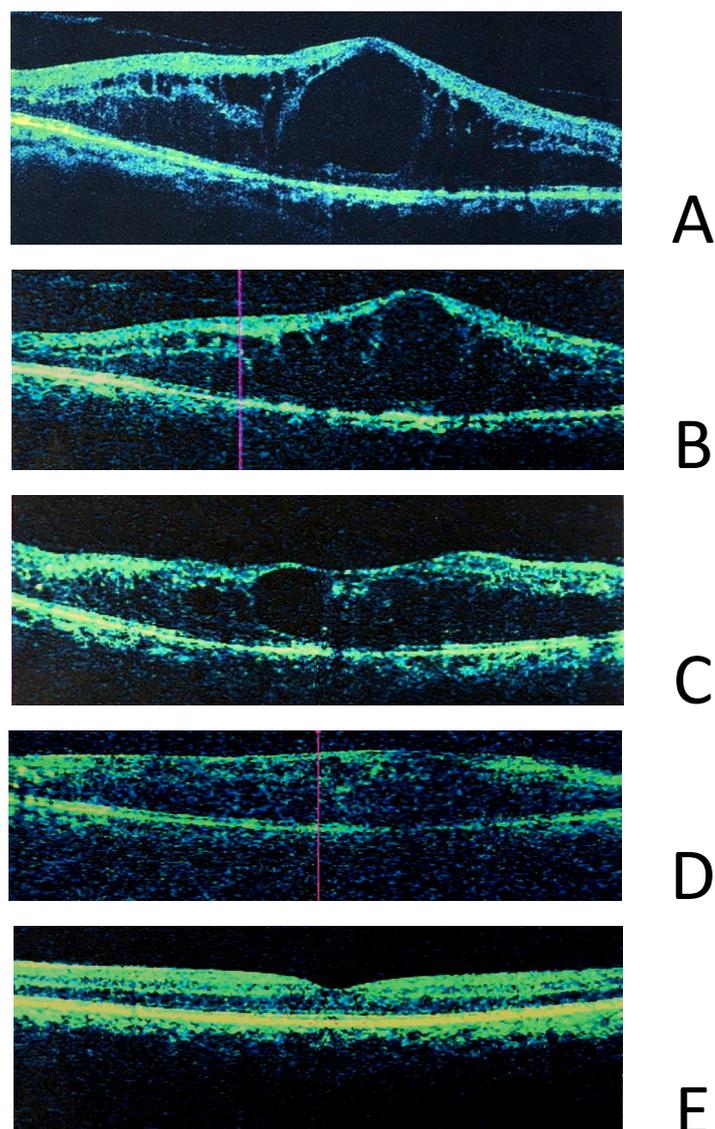
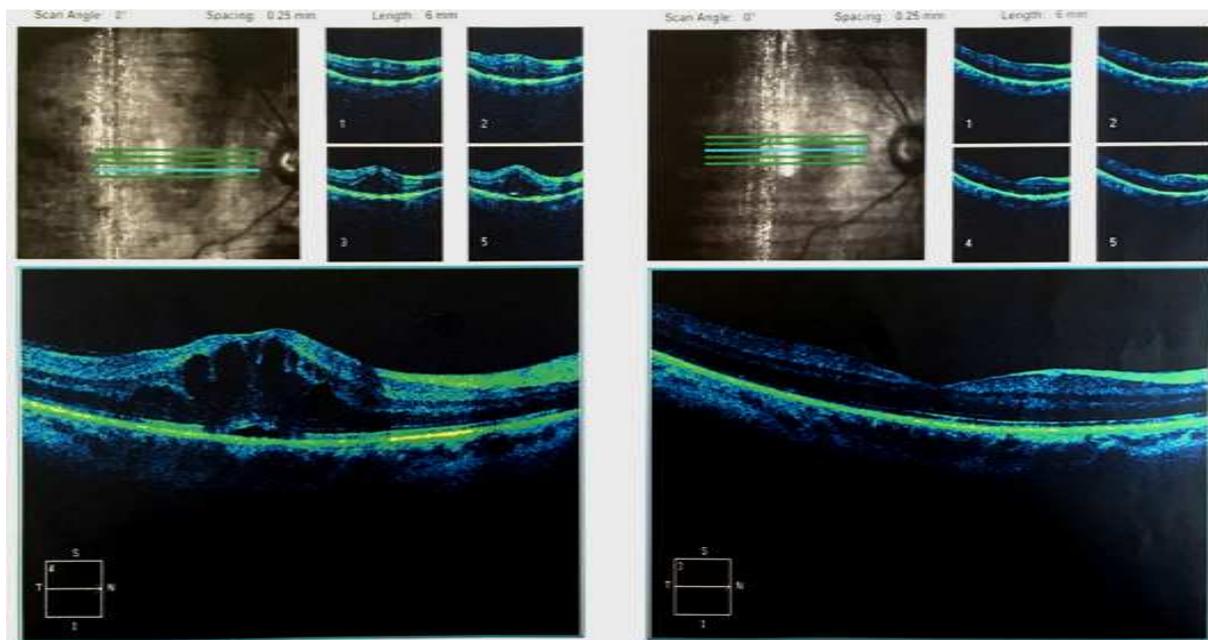


Figure 34: Une serie d' OCT maculaires obtenues avec le Cirrus HD-OCT™ montrant la régression de l'OMD au fur des IVT de Bevacizumab .

A: Perte du contour fovéal normal avec épaissement maculaire , des zones de faible réflectivité intrarétiniennes en faveur d'accumulation de liquide et d'un gros kyste foveolaire , l'analyse de la carte rétinienne a montré un épaisseur maculaire de 670  $\mu\text{m}$ , ce patient a été mis sous traitement par injections intravitréennes de bevacizumab . B: Une semaine après la première injection de Bevacizumab l'OCT montre une réduction de l'épaisseur fovéal à 515 $\mu\text{m}$  . C : un moi après l'injection les espaces kystiques étaient presque complètement disparus avec un gain d'acuité visuel , une réduction de l'épaisseur fovéal à 486 $\mu\text{m}$  . D: L'OCT à 3 mois , les kystes intra rétiniens ont complètement disparus et l'épaisseur fovéal à 380 $\mu\text{m}$  . E : à 6mois , L'OCT montre une architecture rétinienne tout à fait normal , un gain de 2 lignes en acuité visuel , l'épaisseur fovéal à 280 $\mu\text{m}$ .



**a**

**b**

*Figure 35: OCT maculaire avant et après IVT de Bevacizumab .*

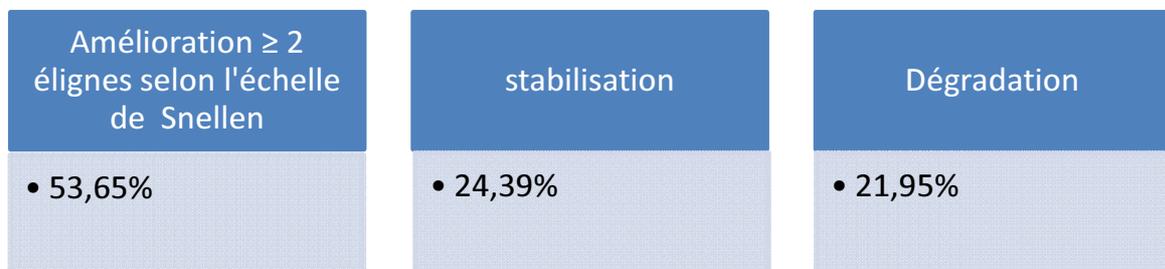
*Disparition de l'œdème maculaire après IVT de Bevacizumab ( A avant injection , B après injection ).*

## **Traitement par photocoagulation au laser :**

55% de nos patients ont bénéficié d'une photocoagulation au laser PASCAL selon le stade de la RD .

## **IV-EVOLUTION ET PRONOSTIC :**

### **1-Acuité visuelle finale**



### **2-Les données de l'OCT**

On a noté une diminution de l'épaisseur maculaire chez 90 patients soit 75% des cas.

L'épaisseur fovéale avant le traitement est comprise entre 300  $\mu\text{m}$  et 750  $\mu\text{m}$  (moyenne de 480  $\mu\text{m}$ ).

L'épaisseur fovéale moyenne est passée de 470  $\mu\text{m}$  à 260  $\mu\text{m}$  (moyenne de 320  $\mu\text{m}$ ).

Le décollement séreux rétinien qui est noté chez 18% des cas, a disparu chez 88 % des cas.

### 3- Les effets secondaires :

La tolérance du traitement par injection de Bevacizumab est particulièrement bonne : sur l'ensemble des cas traités, aucun cas d'endophtalmie ni d'hypertonie oculaire, ni d'effets systémiques n'ont été rapportés.

### 4-Eléments du pronostic:

Afin de déterminer les facteurs prédictifs d'un bon résultat fonctionnel , nous avons réalisé une analyse multi-variée des facteurs épidémiologiques, cliniques et tomographiques pouvant être impliquée dans le résultat final après traitement.

Paramètres	Résultats		P
	bon	Mauvais	
L'âge et le sexe le type du diabète	Pas de relation significatif Pas de relation significatif		(p=0,11) (p=0,388)
L'acuité visuelle <1/10 >1/10	20% 75%	40% 15%	P=0,03
L'épaisseur rétinienne >550u <550u	15% 45%	65% 25%	p < 0,0001
Une désorganisation de la couche des photorécepteurs et de la jonction SI/SE	5%	88%	p < 0,0001
siège central de la logette	1%	95%	P=0,000
décollement séreux rétinien	25%	75%	p < 0,0001
Présence d'exsudats maculaires rétrofovéolaires	2%	98%	P=0,000



# **DISCUSSION**

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la principale cause de baisse de vision, dans les pays industrialisés, chez les patients en âge d'être professionnellement actifs.

Malgré une meilleure prise en charge du diabète, la prévalence de cette affection ne cesse d'augmenter, faisant de l'OMD un véritable problème de santé publique [83].

La prise en charge des facteurs de risque systémique (l'équilibre de la glycémie et de la tension artérielle) est rappelons-le, un préalable impératif avant tout autre traitement de l'OMD. Jusqu'à très récemment, la photocoagulation au laser était le seul traitement basé sur des preuves disponibles pour les patients présentant un œdème maculaire cliniquement significatif [84]. Ce traitement réduit de moitié le risque de baisse de l'acuité visuelle modérée à 3 ans. Cependant, les gains d'acuité visuelle sont rares: seuls 3% des patients ont un gain d'acuité visuelle supérieur à 3 lignes dans l'ETDRS [84]. La vitrectomie a également des indications dans l'OMD en cas de traction vitréomaculaire. Cependant, les indications sont peu fréquentes, la technique est invasive, et la récupération visuelle inconstante. Ces constatations ont conduit à proposer des alternatives thérapeutiques à la photocoagulation et à la vitrectomie, notamment l'administration de produits amenés par le biais d'injections intravitréennes.

Le groupe de molécules qui fait sans doute le plus parler de lui en ce moment en pathologie vitréo-rétinienne, voire en ophtalmologie en général, est sans doute la vaste famille des inhibiteurs du Vascular Endothelial Growth Factor (ou facteur de croissance endothélial vasculaire). Nous allons comparer l'effet du bevacizumab (AVASTIN) par rapport aux autres traitements de l'OMD. Les différentes études montrent que les anti-VEGF sont en place de devenir des acteurs majeurs dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique.

## **I-TRAITEMENT PAR LES ANTI-VEGFS:**

Plusieurs anti-VEGF ont été évalués pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Le bévacizumab (Avastin) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé entier, qui se lie à toutes les isoformes du VEGF.

Cet anti-VEGF est déjà largement utilisé dans la pathologie ophtalmologique exsudative, notamment dans la néo vascularisation choroïdienne et dans l'occlusion veineuse. Il convient de rappeler que cette molécule n'a aucune AMM en ophtalmologie.

Chung a rapporté sur une série rétrospective l'efficacité du bevacizumab dans l'œdème maculaire diabétique, mais sur un suivi limité [88].

Dans l'étude PACORES d'Aravelo, l'efficacité du bevacizumab à deux doses (1,25mg et 2,5mg) a été évaluée [84]. Il s'agit d'une étude rétrospective et comparative avec des résultats à 24 mois.

Les IVT de bevacizumab stabilisent ou améliorent l'acuité visuelle dans 96,4% des cas, et la dose minimale de 1,25mg est suffisante.

Haritoglou et Kook ont également évalués l'effet du bevacizumab dans l'œdème maculaire, mais sur des études prospectives et des suivis plus longs (de 6 semaines à 12 mois), avec des résultats très encourageants [86, 87].

Soheilan a comparé sur une étude prospective à 3 bras l'effet du bevacizumab seul, du bevacizumab associé aux corticoïdes, et enfin du laser.

Dans la première étude de Soheilan, le groupe bevacizumab seul donne de meilleurs résultats en termes d'acuité visuelle comparé au traitement laser, sans effet secondaire notable de bevacizumab.

Cependant, dans cette étude, le suivi est court (12 semaines) et il s'agissait d'un traitement unique [89], suite à cette première série, les auteurs ont répété la même étude avec davantage de patients, des retraitements et un suivi plus long

[90]. Les résultats de la seconde étude montrent qu'il existe une augmentation de deux lignes ou plus d'acuité visuelle dans 37% des cas dans le groupe bevacizumab seul, 25% des cas dans le groupe bevacizumab et triamcinolone, et enfin dans 15% des cas dans la groupe laser.

Enfin, dans l'étude BOLT [91, 92], qui est la seule étude évaluant de façon prospective randomisée l'effet du bevacizumab par rapport au laser, on constate que le bevacizumab est plus efficace à un an dans l'œdème maculaire diffus en termes d'acuité visuelle et de diminution de l'épaisseur maculaire que le laser.

En effet, la proportion de patients gagnant plus de 10 lettres ETDRS à 12 mois est 5,1 fois plus importante dans le groupe bevacizumab que dans le groupe laser, et la diminution de l'épaisseur maculaire est significative à 12 mois dans le groupe bevacizumab alors qu'elle ne l'est pas dans le groupe laser.

La plus grosse série évaluant l'effet du bévacizumab sur l'œdème maculaire diabétique est rétrospectif et rapporte les résultats des injections d'Avastin® (1,25 ou 2,5 mg) dans 110 yeux [89]. 20,5 % des yeux ont nécessité deux injections et 7,7 % trois injections. Après un suivi moyen de six mois, 55% des yeux présentaient une amélioration de l'acuité visuelle, et l'épaisseur rétinienne maculaire était passée de  $387 \pm 183$  um à  $276 \pm 108$  um. Après 24 mois de suivi, le nombre moyen des injections était de 5,8 (extrêmes : 1-15 injections).

L'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire sont restées stables ou se sont améliorées dans la plupart des cas. Il n'y avait pas de différences d'effet entre les deux doses, ce qui est confirmé par l'étude randomisée de Lam et al [91].

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité

visuelle du patient soit stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives.

Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée. Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

Il s'agit donc d'un traitement fonctionnel. L'objectif est d'obtenir une stabilisation visuelle. Le traitement est guidé par l'acuité visuelle, et non par l'OCT. En effet, il n'y a pas de parallélisme strict entre acuité visuelle et épaisseur rétinienne maculaire. Enfin, tous les patients ne sont pas répondeurs. C'est pourquoi il faut proposer initialement un traitement par trois injections mensuelles.

En cas d'amélioration de l'acuité visuelle, les injections mensuelles seront poursuivies jusqu'à obtenir le gain maximal et la stabilisation de l'acuité visuelle (3 points de stabilité à 3 examens successifs).

En l'absence d'amélioration de l'acuité visuelle après 3 injections, il n'est pas utile de poursuivre le traitement.

Finalement, dans l'ensemble de ces études évaluant les injections intravitréennes répétées d'anti-VEGF, peu d'effets systémiques sont observés.

Néanmoins, le recul est encore trop court pour conclure définitivement à leur innocuité chez le patient diabétique.

## **INJECTIONS INTRAVITREENES DE CORTICOIDES:**

Les injections intravitréennes d'acétonide de triamcinolone sont proposées depuis plusieurs années pour traiter les œdèmes maculaires diabétiques réfractaires au traitement par laser.

L'acétonide de triamcinolone, sous sa forme commercialisée en France, Kenacort (Bristol-Myers Squibb) (Kenalog aux USA), contenant un

conservateur, est le corticoïde le plus communément injecté, hors AMM, en injections intravitréennes de 4 mg (0,1 mL). Plusieurs études randomisées ont maintenant clairement démontré l'efficacité des injections intravitréennes d'acétonide de triamcinolone pour réduire l'œdème maculaire et améliorer l'acuité visuelle, au moins dans le court terme [93-94]. Près de 90 % des patients sont répondeurs.

L'effet est très rapide et maximal dès les premières semaines après l'injection. Un gain moyen d'acuité visuelle de 2 lignes de l'ETDRS est observé à trois mois, avec néanmoins une importante variabilité interindividuelle, mais l'effet sur l'acuité visuelle n'est plus significatif à six mois.

La réduction moyenne de l'épaississement maculaire est de l'ordre de 85% à trois mois, elle est encore significative à six mois, mais ne l'est plus quelques semaines plus tard. Les injections doivent donc être répétées tous les quatre à six mois. Les injections ne seront répétées qu'en cas d'amélioration anatomique et d'amélioration fonctionnelle ressentie par le patient après l'injection précédente et en l'absence d'effets secondaires sévères. En cas d'injections itératives chez un patient répondeur, il semble exister une bonne reproductibilité de l'effet, tant en termes de réduction de l'épaisseur maculaire qu'en gain d'acuité visuelle (à condition d'opérer la cataracte induite par les corticoïdes).

L'efficacité à long terme après des injections répétées de triamcinolone semble se maintenir. Après deux ans de suivi, Gillies et al., dans une étude randomisée évaluant l'effet de la triamcinolone versus placebo sur des œdèmes maculaires réfractaires au traitement par laser, ont observé une amélioration de l'acuité visuelle de plus de 5 lettres dans 56 % des yeux traités par IVT de 4 mg de triamcinolone contre 26 % des yeux traités par placebo.

L'amélioration moyenne de l'acuité visuelle était de 5,7 lettres sur

l'échelle ETDRS dans le groupe traité par IVT de triamcinolone par rapport au groupe placebo [89]. L'effet bénéfique se maintient dans ces yeux après cinq ans de suivi [91].

Ces résultats semblent contradictoires avec ceux du DRCR Net qui, dans une étude randomisée, a comparé le traitement par laser aux injections intravitréennes itératives de 1 ou de 4 mg de triamcinolone [96]. Après quatre mois, l'acuité visuelle était meilleure dans le groupe traité par 4 mg de triamcinolone versus 1 mg ou traitement par laser. Mais, après deux ans de suivi, l'acuité visuelle moyenne était meilleure dans le groupe traité par laser que dans celui traité par triamcinolone.

Les auteurs concluent à une supériorité du laser sur la triamcinolone pour traiter l'œdème maculaire diabétique, avec moins d'effets secondaires. Néanmoins, ont été inclus dans cette étude des patients ayant un œdème maculaire diabétique éligible au laser, et dans un grand nombre de cas, de type focal. Cette étude souligne donc le fait que le laser garde sa place dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique, et que la triamcinolone ne doit être envisagée qu'en cas d'échec du laser. Enfin, dans la dernière étude du DRCR Net comparant l'effet du ranibizumab, de la triamcinolone sans conservateur et du laser, de bons résultats avec les injections répétées de triamcinolone ont été observés chez les patients pseudophaques, comparables à ceux observés avec les injections répétées de ranibizumab [97].

L'utilisation des corticoïdes est limitée par ses effets secondaires. Une hypertension oculaire supérieure à 25 mmHg est notée dans 35 à 40 % des cas en fonction des séries. Elle est contrôlée médicalement dans la très grande majorité des cas, mais environ 1 à 2 % des yeux nécessitent une chirurgie filtrante. Une chirurgie de la cataracte est nécessaire dans plus de 50 % des yeux injectés,

après deux ans de suivi.

La triamcinolone, qui n'a pas l'AMM dans cette indication, va tendre à être remplacée par l'implant intravitréen à libération prolongée de dexaméthasone (Ozurdex) qui pourrait obtenir l'AMM dans cette indication, suite à de premiers résultats encourageants [98]. La phase 3 est en cours. Enfin, un implant intra-oculaire d'acétonide de fluocinolone, dont la durée d'action est de trois ans, a été évalué pour l'OM diabétique. Une amélioration significative de l'acuité visuelle par rapport au groupe témoin a été observée au cours des premiers mois, puis s'est estompée du fait du développement de la cataracte au neuvième mois, pour réapparaître en fin d'étude après chirurgie de la cataracte. Entre 75 et 85 % (en fonction de la dose évaluée) des patients phaqes ont nécessité une chirurgie de la cataracte à deux ans. Une chirurgie filtrante pour glaucome cortisonique réfractaire ou une trabéculoplastie ont été nécessaires chez 3,7 et 7,6 % des patients (selon la dose).

## **II-TRAITEMENT PAR LASER :**

Au plan ophtalmologique, le laser reste le traitement de référence de l'œdème maculaire. Son efficacité a été évaluée par l'étude de l' Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) dans les années 1980 [99]. Cette étude a montré que la photocoagulation permettait d'obtenir une réduction de la baisse d'acuité visuelle des yeux traités par rapport aux yeux non traités : à 3 ans, seulement 12 % des yeux traités présentaient une baisse visuelle significative contre 24 % des yeux non traités, une baisse visuelle significative étant définie par une perte de 3 lignes ou plus sur l'optotype de l'ETDRS, ce qui correspond à un doublement de l'angle visuel.

L'effet bénéfique de la photocoagulation était d'autant plus notable qu'existait au épart un œdème maculaire cliniquement significatif, c'est-à-dire

menaçant ou atteignant le centre de la macula. Mais une amélioration visuelle a rarement été notée dans cette étude.

Néanmoins, deux études récentes du DRCR Net, l'une comparant l'effet du laser et des injections intravitréennes répétées de triamcinolone sur l'oedème maculaire diabétique, l'autre évaluant l'effet du ranibizumab par rapport au laser, ont montré des résultats plus favorables du laser que ceux de l'ETDRS. En effet, dans ces études, 15-18 % et 26 % des patients ont eu une amélioration de l'acuité visuelle de 3 lignes ou plus après deux et trois ans de suivi, respectivement. Cela est lié à l'inclusion dans le DRCR Net de patients ayant une acuité visuelle sensiblement plus basse que dans l'ETDRS, et donc un potentiel d'amélioration plus important. Le DRCR Net a également montré que l'effet du traitement par laser peut être retardé, avec un potentiel d'amélioration qui se poursuit au-delà de quatre mois après le traitement initial. Après ces résultats, le traitement par laser garde donc sa place dans le traitement de l'OMD.

## **NOS RESULTATS**

*Tableau VIII : comparent le gain d'acuité visuelle avec d'autres études*

	<b>NOTRE SERIE</b>	<b>C. HARITOG LOU</b>	<b>AREVALO J.F</b>	<b>BOLT</b>
<b>GAIN DE L'AV</b>	<b>53,65%</b>	<b>29%</b>	<b>55%</b>	<b>31%</b>

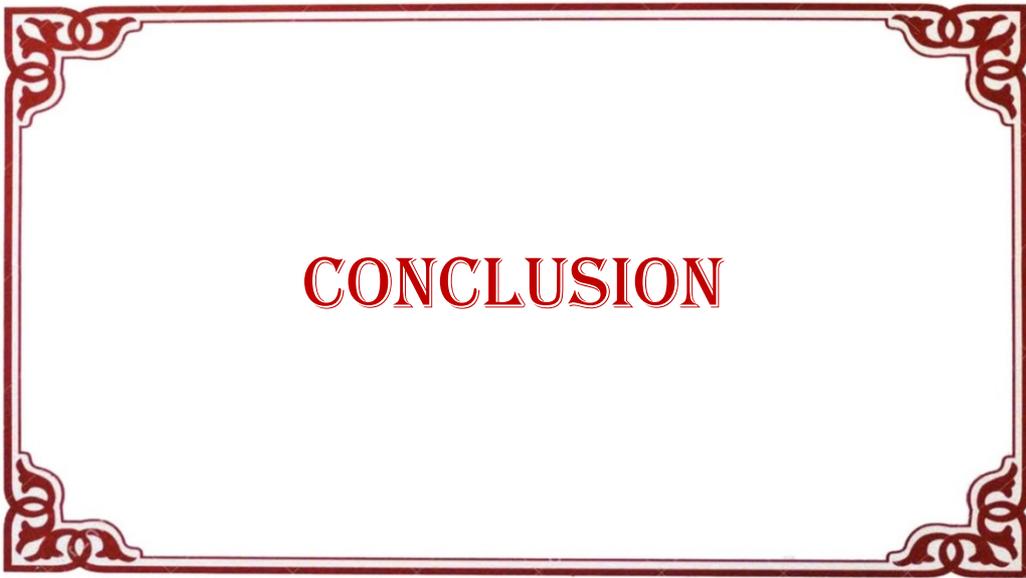
Tableau IX : Résultats visuels des études comparant le anti-VEGF ,les corticoïdes et le laser

Etude	Gain AV $\geq$ 2 lignes(lettres)	<b><u>Nb d'ivt à un an</u></b>
<b>DRCRnet Laser</b>	30% (+3l)	
<b>Anti-VEGF</b>		
<b>NOTRE SERIE</b> Avastin®	<b>53,65%</b>	<b>9</b>
RESOLVE Lucentis®/mois systématique	61% (+10,3l)	10
RESTORE Lucentis®/mois si nécessaire	37% (+6,8l)	7
RESTORE Lucentis® +LASER	43% (+6,4l)	7
Macugen® DRSG / 6 sem syst	37% (+5,2l)	9 a 1an/6 a 2ans
BOLT Avastin® / 6 sem	31% (+8l)	9
DRCRnet Lucentis®/mois	54% (+9l)	8-9 (3-4 a 2 ans )
<b>Corticoïdes</b>		
DRCRnet Kénacort®	33% (+10-15l)	3
Ozurdex® (700 ug dexam)	35%	3 (a 1an )
FAME ILUVIEN® (0,5 ug/jr dexam )	20% (+5,7l)	1 (a 1 an )
<b><u>HTO:</u></b> Kénacort® 40% ; Ozurdex®13% ILUVIEN®33%		
<b><u>CATARACTE:</u></b> Kénacort®33% Ozurdex®26% ILUVIEN®66%		

L'épaisseur fovéale moyenne est passée de 470um à 260um (moyenne de 320 um).

Les effets indésirables dans notre série sont absents et dans la littérature les effets indésirables sont rares. Nos résultats sont en concordance avec ceux de la littérature.

Au total, les différentes études montrent que les anti-VEGF sont en place de devenir des acteurs majeurs dans la prise en charge de l'OMD, mais leur place définitive reste encore à définir. Leur utilisation dans cette indication nécessite au moins au cours de la première année une fréquence élevée de réinjections, touchant dans de nombreux cas les deux yeux. Il convient d'être vigilant sur la tolérance de ces molécules, et une réflexion sur l'organisation pratique des IVT dans ce cadre est indispensable.



L'intensification de la prise en charge des FDR systémiques a permis de réduire significativement la prévalence et l'incidence de l'OMD .Les principaux FDR de l'OMD sont la durée du diabète , le mauvais contrôle d diabète et de la tension artériel .

La pathogénie de l'OMD est complexe et fait intervenir de nombreux mécanismes intriqués , et la rupture de la BHR reste le principal mécanisme a l'origine de l'OMD .Les anti-VEGF sont efficaces pour améliorer l'acuité visuelle et pour réduire l'épaisseur maculaire en cas d'OMD . Pour obtenir des gain visuels , le traitement initial doit être intensif avec un nombre d'injections compris entre 7 et 9 durant la première année de traitement . Une bonne tolérance oculaire et systémique est observée avec les Anti-VEGF.

La vitrectomie est proposée dans les cas d'œdème maculaire tractionnel.

Le traitement par laser garde une place, notamment lorsque l'œdème maculaire est secondaire à de nombreuses fuites à partir de microanévrismes. Mais il ne doit pas être délétère, et les impacts de laser doivent rester à une distance prudente du centre de la macula (>750microns).

Un traitement par anti-VEGF de première intention peut être proposé, éventuellement associé au laser, à condition que les patients puissent se soumettre à un suivi mensuel. Il sera plus volontiers proposé en première intention, chez les sujets jeunes, en cas d'épaisseur maculaire importante et d'OM diffus (c'est-à-dire associé à peu de microanévrismes). Dans ces cas, on pourra proposer 3 injections pour évaluer si le patient est répondeur. Si une amélioration est observée, le traitement pourra être poursuivi; en cas d'échec (aucune amélioration fonctionnelle), il n'est pas utile de le poursuivre.

Les injections intravitréennes de corticoïdes sont à l'heure actuelle proposées en deuxième intention, en cas d'échec du laser et/ou des anti-VEGF,

particulièrement chez les patients pseudophaques et chez ceux qui ne peuvent pas se soumettre à un suivi mensuel.



## RESUME

**Titre** : L'injection intra-vitréenne de Bévacizumab dans le traitement de l'œdème maculaire au cours de la rétinopathie diabétique .

**Auteur** : ARRAJI KHALID

**Mots clés** : œdème maculaire diabétique - injection intravitréenne – anti-VEGF – Bevacizumab- diabète .

L'œdème maculaire diabétique est défini cliniquement comme un épaissement rétinien atteignant ou s'approchant du centre de la macula visible en biomicroscopie .

Le but de notre étude est de rapporter notre expérience concernant les injections intra vitréennes de Bevacizumab (Avastin®) sur l'évolution de l'œdème maculaire diabétique comme traitement nouvellement proposé, en évaluant essentiellement le résultat fonctionnel par la mesure de l'acuité visuelle et anatomique par le biais de la tomographie par cohérence optique (OCT).

Il s'agit d'une étude mono centrique rétrospective réalisée entre juin 2015 et janvier 2017, au sein du service d'ophtalmologie à L'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat . nous avons recensé dans notre étude 120 patients dont l'âge moyen est de 55 ans avec une légère prédominance féminine . Le nombre d'injections que nos patients se sont vu administrer varie entre 3 et 12 injections intravitréennes de Bevacizumab selon les cas avec une moyenne de 4 , et dont le suivi se fait au moyen du contrôle régulier de l'acuité visuelle et aussi de l'épaisseur maculaire centrale à l'aide de OCT .

Dans notre série le gain d'acuité visuelle est de 53,65% et l'épaisseur fovéale moyenne est passée de 470um à 260um (moyenne de 320 um). Les effets indésirables dans notre série sont absents et dans la littérature les effets indésirables sont rares. Nos résultats sont en concordance avec ceux de la littérature.

Au total, les différentes études montrent que les anti-VEGF sont en place de devenir des acteurs majeurs dans la prise en charge de l'OMD, mais leur place définitive reste encore à définir.

## SUMMARY

**Title:** Intravitreal injection of Bevacizumab in the treatment of macular edema in diabetic retinopathy

**Author:** ARRAJI KHALID

**Key words:** diabetic macular oedema - intravitreal injection - anti-VEGF - Bevacizumab- diabetes.

Diabetic macular edema is defined clinically as retinal thickening reaching or approaching the center of the macula visible in biomicroscopy.

The purpose of the study note is to report our experience regarding

Intravitreal injections of Bevacizumab (Avastin®) on the evolution of diabetic macular edema as a newly proposed treatment, essentially evaluating the functional outcome by measuring visual and anatomical acuity through optical coherence tomography (OCT).

This is a retrospective mono-centric study conducted between June 2015 and January 2017, within the ophthalmology department at the Mohammed V military training hospital in Rabat. In our study, we counted 120 patients whose average age is 55 years with a slight predominance of women. The number of injections our patients received ranged from 3 to 12 intravitreal injections of Bevacizumab with an average of 4, followed by regular monitoring of visual acuity and also central macular thickness using OCT.

In our series the visual acuity gain is 53.65% and the average foveal thickness has increased from 470um to 260um (mean 320 µm). Adverse effects in our series are absent and in the literature side effects are rare. Our results are in agreement with those of the literature.

In total, the various studies show that anti-VEGFs are in place to become major players in the management of the OMD, but their definitive place remains to be defined.

## ملخص

**العنوان :** الحقن داخل الجسم الزجاجي بالبيفاسيزوماب في علاج وذمة البقعة الصفراء في اعتلال الشبكية

السكري

**المؤلف:** الراجي خالد

**الكلمات الرئيسية:** وذمة البقعة الصفراء-الحقن داخل الجسم الزجاجي -بيفاسيزوماب – مرض السكري - anti-VEGF

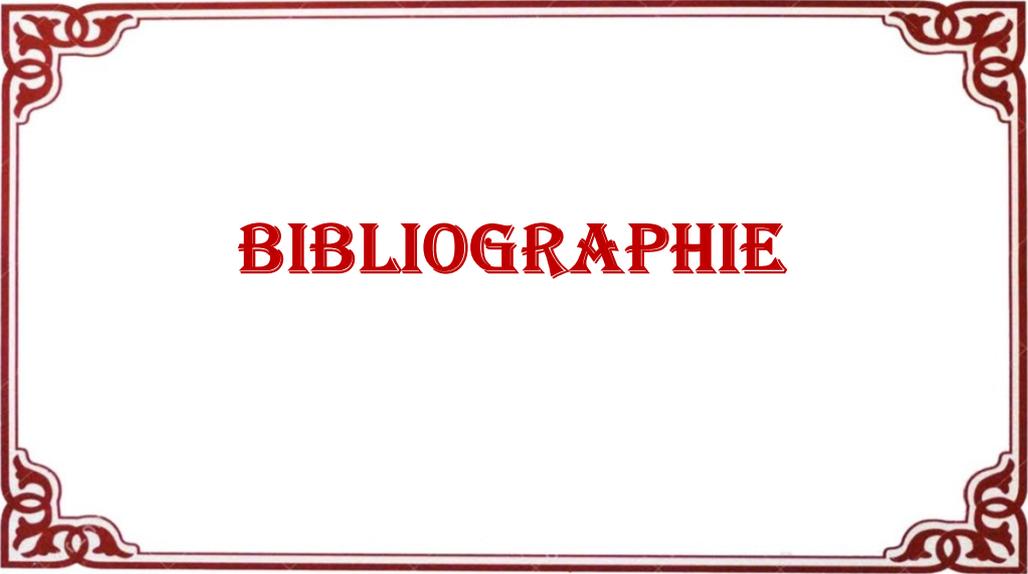
يتمتع ريفال وذمة البقعية السكري سريريًا على أنها ارتفع سماكة الشبكية التي تصل أو تقترب من مركز البقعة الصفراء في الفحص المجهرى البيولوجي.

الغرض من مذكرة الدراسة هو الإبلاغ عن تجربتنا فيما يتعلق بالحقن داخل الجسم الزجاجي من Bevacizumab (Avastin®) على تطور وذمة البقعة الصفراء السكري كعلاج مقترح حديثًا، وتقييمًا أساسيًا للنتائج الوظيفية من خلال قياس حدة البصر والتشريحية من خلال التصوير المقطعي البصري للترابط.

هذه دراسة أحادية المركز بأثر رجعي أجريت في الفترة ما بين يونيو 2015 ويناير 2017، داخل قسم طب العيون في مستشفى محمد الخامس للتدريب العسكري بالرباط. في دراستنا، أحصينا 120 مريضاً يبلغ متوسط أعمارهم 55 عامًا مع غلبة بسيطة للنساء. تراوح عدد الحقن التي تلقاها مرضانا بين 3 و 12 حقنة داخل بيفاسيزوماب بمعدل 4، تليها مراقبة منتظمة للحدة البصرية وكذلك سمك البقعي المركزي باستخدام أكتوبر.

في سلسلة أعمالنا، يبلغ معدل اكتساب حدة البصر 53.65٪ وزاد متوسط سمك النقرة من 470 إلى 260 ميكرون) بمعدل 320 ميكرون). الآثار السلبية في سلسلة لدينا غائبة وفي الآثار الجانبية للأدب نادرة. نتائجنا تتفق مع نتائج الأدب.

إجمالاً، تظهر الدراسات المختلفة أن مضادات VEGF أصبحت في مكانه التصبغ لاعباً رئيسياً في علاج وذمة البقعة الصفراء للسكري، ولكن يبقى تحديد مكانها النهائي.



# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the human eye: an atlas and textbook. Philadelphia: WB Saunders; 1971
- [2] Nobeschi L, Freymuller E, Smith RL. Intercellular junctions in rabbit eye ora serrata. *Anat Histol Embryol* 2006;35:287-92.
- [3] Ducasse A, Delattre JF, Segal A, Burette A. L'artère centrale de la rétine. Aspects macroscopiques. À propos de 50 dissections. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1983;95:574-7
- [4] Maharaj AS, D'Amore PA. Roles for VEGF in the adult. *Microvasc Res* 2007;74:100-13.
- [5] Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 1990;292:497-523
- [6] Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3278-96.
- [7] Hsu SY, Tsai RK. Analysis of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurements in healthy Taiwanese individuals using optical coherence tomography (Stratus OCT). *J Glaucoma* 2008;17:30-5.
- [8] Cohen MJ, Kaliner E, Frenkel S, Kogan M, Miron H, Blumenthal EZ. Morphometric analysis of human peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:941-4.
- [9] Gass JD. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis. *Arch Ophthalmol* 1999;117:821-3.
- [10] Ohta K, Ito A, Tanaka H. Neuronal stem/progenitor cells in the vertebrate eye. *Dev Growth Differ* 2008;50:253-9.
- [11] Franze K, Grosche J, Skatchkov SN, Schinkinger S, Foja C, Schild D, et al. Müller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:8287-92.
- [12] Ogden TE. Nerve fiber layer astrocytes of the primate retina: morphology, distribution, and density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:499-510.

- [13] Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema : new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell Biosci* 2014 ; 4 : 27.
- [14] Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular edema : pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 1375-94.
- [15] Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. The Penn State Retina Research Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 3561-8.
- [16] Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 23463-7.
- [17] Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 1219-24.
- [18] Muthusamy A, Lin CM, Shanmugam S, et al. Ischemia- reperfusion injury induces occludin phosphorylation/ubiquitination and retinal vascular permeability in a VEGFR- 2-dependent manner. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014 ; 34 : 522-31.
- [19] Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 2009 ; 4 : e8158.
- [20] **Catherine Creuzot-Garcher, Pascale Massin.** l'œdème maculaire : physiopathologie de l'œdème maculaire diabétiques.1. : Elsevier Masson, 2016. 978-2-294-74949-0.
- [21] Rangasamy S, McGuire PG, Franco Nitta C, et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina : role of inflammation in alteration of the blood- retinal barrier in diabetic retinopathy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e108508.

- [22]Pfi ster F, Feng Y, Vom HF, et al. Pericyte migration : a novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy. Diabetes 2008 ; 57 : 2495-502.
- [23]KEIN R, KLEIN BEK, MOSS SE, CRUICKSHANKS KJ. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type I diabetes. Ophthalmology. 1998
- [24]ZANDER E, HERFURTH S, BOHL B, HEINKE P, HERRANN U, KOI-INERT KI), ET AL. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 : associations with risk factors. Br J Ophthalmol. 2000 ; 84:871-6
- [25]MASSIN P, PAQUES M. Epidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique. Encycl Méd Chir (Elsevier), Paris. Ophtalmologie 2001. 21-240-F- 10, 6p.
- [26]BRESNICK GH. (Edème maculaire diabétique. In : Grange JD. La rétinopathie diabétique. Rapport Soc Fr Ophthalmol. Paris, Masson. 1995; 315-35.
- [27]LOPPES DE FARIA JM, JALH AE, TREEMPE CL, MC MEEL JW. Diabetic macular edema : risk factors and concomitant. Acta Ophthalmol Scand . 1999
- [28]JEDDI BLOUZA A, KHAYATI L, MALOUCHE N, SLIM B, AZEIZ S, ISSAOUI A, ZOUARI B. Facteurs de risque de l'cedème maculaire diabétique. J Fr Ophthalmol. 2005
- [29]DELCOURT C, VILLATE-CATHELINEAU B, VAUZELLE-KERVROEDAN F. PAPOZ L, AN THE CODIAB-INSERM-ZENECA PHARMA STUDY GROUP. Clinical correlates of advanced retinopathy in type II diabetic patients: Implications for screening. J Clin Epidemiol. 1996
- [30]CHEW EY, KLEIN ML, FERRIS 111 FL, REMALEY NA, MURPHY RP, CHANTRY K, ET AL. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy.Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report number 22. Arch Ophthalmol. 1996 ; 114:1079-84

- [31]NONAKA A, KIRW J, TSUJIKAWA YAMASHIRO K, NISHIJIMA K, KAMIZURU H, ET AL. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in non photocoagulated retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002
- [32]Haouchine B., Gaudric A. Technique et interprétation de l'« optical coherence tomography » .(Elsevier Masson SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-045-A-15, 2008.
- [33] Wojtkowski M, Bajraszewski T, Gorczynska I, Targowski P, Kowalczyk A, Wasilewski W, et al. Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2004;138:412-9.
- [34] Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, KowalczykA, et al. Threedimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. Ophthalmology 2005;112:1734-46.
- [35] Anger EM, Unterhuber A, Hermann B, Sattmann H, Schubert C, Morgan JE, et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography of the monkey fovea. Identification of retinal sublayers by correlation with semithin histology sections. Exp Eye Res 2004;78:1117-25.
- [36] Schmidt-Erfurth U, Leitgeb RA, Michels S, Povazay B, Sacu S, Hermann B, et al. Three-dimensional ultrahigh-resolution optical coherence tomography of macular diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:3393-402.
- [37] Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, Hee MR, Fujimoto JG, Birngruber R, et al. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. Arch Ophthalmol 1997;115:1425-8.
- [38] Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS. Optical coherence tomography of ocular diseases. Thorofare: Slack Inc; 1996.
- [39] Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. Ophthalmology 1995;102:217-29
- [40] Massin P, Vicaud E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 2001;119:1135-42.

- [41]Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015 ;133 : 45-50.
- [42]Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy : a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol* 2015 ; 160 :35-44.
- [43]Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015 ; 35 : 2384-91.
- [44]Moore J, Bagley S, Ireland G, et al. Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina. *J Anat* 1999 ; 194 : 89-100.
- [45]Mendis KR, Balaratnasingam C, Yu P, et al. Correlation of histologic and clinical images to determine the diagnostic value of fluorescein angiography for studying retinal capillary detail. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 5864-9.
- [46]Ahmad Fadzil M, Ngah NF, George TM, et al. Analysis of foveal avascular zone in colour fundus images for grading of diabetic retinopathy severity. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010 ; 2010 : 5632-5.
- [47]Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 Sep 4.
- [48]Di G, Weihong Y, Xiao Z, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015 Sep 7.
- [49]DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-9
- [50]REIN R, KLEIN BE, MOSS SE, DAVIS MI, DEMETS DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. I V. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984 ; 91:1464-1474.

[51]UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.

[52]WEST SD, NICOLL DJ, STRADLING JR, prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *THORAX*, 2006;61 :945-950

[53]HARSCH IA, SCHAHIN sp, BRUCKNER K. the effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patient with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004, 71 ;252-259

[54]Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011

[55]Type 2 diabetes treatment : French recommendations for good practice AFSSAPS HAS 2006. *Diabetes Metab* 2006 ; 32 :643-648

[56]Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck R W, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-77.e35.

[57]Elman W, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *ophthalmology*. 2011

[58]Elman W, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2015

[59]Sivaprasad S. Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema, *Expert Rev Med Devices* . 2012 Mar ;9(2):189-11 97

- [60] Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 2175-81.
- [61] Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 2146-51.
- [62] Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study) : a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 2399-405.
- [63] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study : ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 615-25.
- [64] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1064-77.e35.
- [65] Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment : 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 375-81.
- [66] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al, RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials : RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 789-801.
- [67] Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 367-74.
- [68] Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012 ; 130 : 1145-52.

- [69]Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy : a randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 : 2137-46.
- [70]Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 2247-54.
- [71]Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema : 100-week results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 2044-52.
- [72]Michaelides M, Fraser-Bell S, Hamilton R, et al. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study) : report 1. *Retina* 2010 ; 30 : 781-6.
- [73]Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema : the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 2014 ; 121 : 2473-81.
- [74]Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data : report 2. *Ophthalmology* 2010 ; 117 : 1078-86.
- [75]Faghihi H, Esfahani MR, Harandi ZA, et al. Intravitreal bevacizumab vs. combination of intravitreal bevacizumab plus macular photocoagulation in clinically significant diabetic macular edema : 6 months results of a randomized clinical trial. *Iranian J Ophthalmol* 2010 ; 22 : 21-6.
- [76]Lam DS, Lai TY, Lee VY, et al. Efficacy of 1.25 MG versus 2.5 MG intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema : six-month results of a randomized controlled trial. *Retina* 2009 ; 29 : 292-9.
- [77]Ozturk BT, Kerimoglu H, Bozkurt B, Okudan S. Comparison of intravitreal bevacizumab and ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011 ; 27 : 373-7.

- [78]Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013 ; 156 : 502-10.
- [79]Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1193-203.
- [80]Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM, et al. Comparing the effectiveness and costs of bevacizumab to ranibizumab in patients with diabetic macular edema: a randomized clinical trial (the BRDME study). *BMC Ophthalmol* 2015 ; 15 : 71.
- [81]Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy : I : prevention of death, myocardial infarction, and stroke. *BMJ* 1994 ; 308 : 81-106.
- [82]Korobelnik JF, Kleijnen J, Lang SH, et al. Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC Ophthalmol* 2015 ; 15 : 52.
- [83]Massin P, Erginay A, Gaudric A. *Rétinopathie diabétique*. Ed. Elsevier (2010), Paris.
- [84]Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*, 1985 ; 103 : 1 796-1 806.
- [85]Aravelo JF, Sanchez JG, Wu L et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema : the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. 2009 ; 116 : 1 488-1 497.
- [86]Haritoglou C, Kook IOS Neubauer A et al. Intravitreal bevacizumab therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 2006 ; 26 : 999-1 005.
- [87]Chung EJ, Roh MI , Kwon OW et al. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina*, 2008 ; 28 : 957-963.

- [88]Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B et al. Intravitreal bevacizumab injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*, 2007 ; 27 : 1 187- 1 195.
- [89]Soheilian M, Ramezani A, Obudi A et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular diabetic photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2009 ; 116: 1 142-1 150.
- [90]Michaelides M, Fraser-Bell S, Hamilton R et al. Macular perfusion determined by FFA at the four month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study). Report 1. *Retina*, 2010 ; 30 : 781-786.
- [91]Michaelides M, Kaines A, Hamilton R et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT Study). Report 2. *Ophthalmology*, 2010 ; 117 : 1 078-1 086.
- [92]Gillies MC , Sutter FK, Simpson JM et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema : two-year results of a doublemasked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2006 ; 113 : 1 533-1 538.
- [93]Audren F, Lecleire -Collet A, Erginay A et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema : phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol*, 2006 ; 142 : 794-799.
- [94]Yilmaz T, Weaver CD , Gallagher MJ et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema : a systematic review. *Ophthalmology*, 2009 ; 116 : 902-911 ; quiz 912-913.
- [95]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 : 2 182-2 187.
- [96]A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2008 ; 115 : 1 447-1 449.

[97] Elman MJ, Aiello LP, Beck RW et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010 ; 117 : 1 064-1 077.

[98] Ilaller JA, Kupper mann BD, Blumenkranz MS et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2011 ; 128 : 289-296

[99] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*, 1985 ; 103 : 1 796-1 806.

## Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

## أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضتي هدفي الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 214

سنة: 2019

## الحقن داخل الجسم الزجاجي بالبيفاسيزوماب في علاج وذمة البقعة الصفراء في اعتلال الشبكية السكري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

السيد: الراجي خالد

المزداد في 04 ماي 1990 بالرباط

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : وذمة البقعة الصفراء-الحقن داخل الجسم الزجاجي -بيفاسيزوماب – مرض السكري- anti-VEGF

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: عبد البار أوبعاز

أستاذ في جراحة العيون

مشرف

السيد: كريم رضى

أستاذ في جراحة العيون

أعضاء

السيد: فؤاد العسري

أستاذ في جراحة العيون

السيد: ياسين مزريع

أستاذ في جراحة العيون