

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

ANNEE: 2009

THESE N°: 211

**L'apport des antiVEGF (bevacizumab) dans
la prise en charge de la rétinopathie diabétique**
THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....
PAR

Mlle Jinane AHMIMECHE

Née le 04 Mars 1984 à Taza

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Injection intravitréenne – AntiVEGF – Bevacizumab – Retinopathie diabétique.

JURY

Mme. R. DAOUDI

Professeur d'Ophtalmologie

Mr. A. KARMANE

Professeur d'Ophtalmologie

Mr. M. BENHARBIT

Professeur d'Ophtalmologie

Mr. A. KARIM

Professeur d'Ophtalmologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

Her&

[لقد كنت في غفلة من هذا فكشفنا
عندك غطاءك فبصرك اليوم حديد]

[وما توفيقي إلا بالله عليه توكلت
وإليه أنيب]



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Docteur Ahdelmalek 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said* Anatomie Pathologique

- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed* Cardiologie
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
- 20. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie Réanimation
- 21. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim Biophysique
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib* Chirurgie Maxillo-faciale
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
- 30. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed* Neurochirurgie
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
- 38. Pr. NAJI M'Barek * Immuno-Hématologie
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
- 41. Pr. BENSAID Younes Pathologie Chirurgicale
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
- 43. Pr. IHRAI Hssain * Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
- 44. Pr. IRAQI Ghali Pneumo-phtisiologie
- 45. Pr. KZADRI Mohamed Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali Radiologie
- 47. Pr. AMMAR Fanid Pathologie Chirurgicale
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria Gastro-Entérologie
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq Pneumo-phtisiologie
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma Cardiologie
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah* Chimie-Toxicologie Expertise
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh Traumatologie Orthopédie
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah Gastro-Entérologie
- 54. Pr. LACHKAR Hassan Médecine Interne

- 55. Pr. OHAYON Victor* Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed Neurologie

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib Chirurgie Pédiatrique
- 58. Pr. DAFIRI Rachida Radiologie
- 59. Pr. FAIK Mohamed Urologie
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
- 61. Pr. HERMAS Mohamed Traumatologie Orthopédie
- 62. Pr. TOULOUNE Farida* Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia Cardiologie
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed* Chirurgicale
- 65. Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne
- 66. Pr. AOUNI Mohamed Médecine Interne
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR* Oto-Rhino-Laryngologie
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed* Radiologie
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali Cardiologie
- 70. Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale
- 71. Pr. CHKOFF Rachid Pathologie Chirurgicale
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH Pédiatrique
- 73. Pr. HACHIM Mohammed* Médecine-Interne
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed Urologie
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
- 76. Pr. MANSOURI Fatima Anatomie-Pathologique
- 77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie
- 78. Pr. SEDRATI Omar* Dermatologie
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation
- 80. Pr. TERHZAZ Abdellah* Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique
- 82. Pr. ATMANI Mohamed* Anesthésie Réanimation
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa Néphrologie
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif Chirurgie Générale
- 88. Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique
- 89. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
- 90. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie
- 92. Pr. CHANA El Houssaine* Ophtalmologie
- 93. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
- 95. Pr. FAJRI Ahmed* Psychiatrie
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* Chirurgie Générale
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
- 98. Pr. NEJMI Maati Anesthésie-Réanimation
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida Pharmacologie
101. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale
103. Pr. BENOUDA Amina Microbiologie
104. Pr. BENSOUADA Adil Anesthésie Réanimation
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib Radiologie
106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
107. Pr. CHAKIR Noureddine Radiologie
108. Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
109. Pr. DAOUDI Rajae Ophtalmologie
110. Pr. DEHAYNI Mohamed* Gynécologie Obstétrique
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed Anesthésie Réanimation
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
113. Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
114. Pr. GHAFIR Driss* Médecine Interne
115. Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine Gynécologie Obstétrique
117. Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
118. Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen Ophtalmologie
120. Pr. AL BAROUDI Saad Chirurgie Générale
121. Pr. ARJI Moha* Anesthésie Réanimation
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha Ophtalmologie
123. Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie
124. Pr. BENJELLOUN Samir Chirurgie Générale
125. Pr. BENRAIS Nozha Biophysique
126. Pr. BOUNASSE Mohammed* Pédiatrie
127. Pr. CAOUI Malika Biophysique
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métabolique
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah Gynécologie Obstétrique
130. Pr. EL AOUD Rajae Immunologie
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed Traumatologie Orthopédie
132. Pr. EL HASSANI My Rachid Radiologie
133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur Médecine Interne
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* Chirurgie Cardio- Vasculaire
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale
136. Pr. ESSAKALI Malika Immunologie
137. Pr. ETTAYEBI Fouad Chirurgie Pédiatrique
138. Pr. HADRI Larbi* Médecine Interne
139. Pr. HDA Ali* Médecine Interne
140. Pr. HASSAM Badredine Dermatologie
141. Pr. IFRINE Lahssan Chirurgie Générale
142. Pr. JELTHI Ahmed Anatomie Pathologique
143. Pr. MAHFOUD Mustapha Traumatologie Orthopédie
144. Pr. MOUDENE Ahmed* Traumatologie Orthopédie
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid* Neurologie
146. Pr. OULBACHA Said Chirurgie Générale
147. Pr. RHRAB Brahim Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima Dermatologie
149. Pr. SLAOUI Anas Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed* Urologie
151. Pr. ABDELHAK M'barek Chirurgie - Pédiatrie
152. Pr. BELAIDI Halima Neurologie
153. Pr. BARHMI Rida Slimane Gynécologie Obstétrique
154. Pr. BENTAHILA Abdelali Pédiatrie
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali Gynécologie -Obstétrique
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh Traumatologie -Orthopédie
157. Pr. CHAMI Ilham Radiologie
158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae Ophtalmologie
159. Pr. EL ABBADI Najia Neurochirurgie
160. Pr. HANINE Ahmed* Radiologie
161. Pr. JALIL Abdelouahed Chirurgie Générale
162. Pr. LAKHDAR Amina Gynécologie Obstétrique
163. Pr. MOUANE Nezha Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane Réanimation Médicale
165. Pr. AMRAoui Mohamed Chirurgie Générale
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz Gynécologie Obstétrique
167. Pr. BARGACH Samir Gynécologie Obstétrique
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria Urologie
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane* Urologie
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha Gastro-Entérologie
171. Pr. CHAARI Jilali* Médecine Interne
172. Pr. DIMOU M'barek* Anesthésie Réanimation
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* Anesthésie Réanimation
174. Pr. EL MESNAoui Abbes Chirurgie Générale
175. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila Oto-Rhino-Laryngologie
176. Pr. FERHATI Driss Gynécologie Obstétrique
177. Pr. HASSOUNI Fadil Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
178. Pr. HDA Abdelhamid* Cardiologie
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed Urologie
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa Ophtalmologie
182. Pr. BENOMAR ALI Neurologie
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam Chirurgie Générale
184. Pr. ER RIHANI Hassan Oncologie Médicale
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima Néphrologie
186. Pr. KABBAJ Najat Radiologie
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)Traumatologie Orthopédie
188. Pr. OUTIFA Mohamed*Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya* Radiologie
190. Pr. BELKACEM Rachid Chirurgie Pédiatrie
191. Pr. BELMAHI Amin Chirurgie réparatrice et plastique
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim Ophtalmologie

193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan Chirurgie Générale
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* Parasitologie
195. Pr. GAMRA Lamiae Anatomie Pathologique
196. Pr. GAOUZI Ahmed Pédiatrie
197. Pr. MAHFOUDI M'barek* Radiologie
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid Chirurgie Générale
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed Médecine Interne
200. Pr. MOULINE Soumaya Pneumo-phtisiologie
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed Traumatologie – Orthopédie
202. Pr. OUZEDDOUN Naima Néphrologie
203. Pr. ZBIR EL Mehdi* Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan Gynécologie – Obstétrique
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem Chirurgie Générale
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis Urologie
207. Pr. BIROUK Nazha Neurologie
208. Pr. BOULAICH Mohamed O.R.L.
209. Pr. CHAOUIR Souad* Radiologie
210. Pr. DERRAZ Said Neurochirurgie
211. Pr. ERREIMI Naima Pédiatrie
212. Pr. FELLAT Nadia Cardiologie
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra Radiologie
214. Pr. HAIMEUR Charki* Anesthésie Réanimation
215. Pr. KADDOURI Noureddine Chirurgie – Pédiatrique
216. Pr. KANOUNI NAWAL Physiologie
217. Pr. KOUTANI Abdellatif Urologie
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid Chirurgie Générale
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ Pédiatrie
220. Pr. NAZZI M'barek* Cardiologie
221. Pr. OUAHABI Hamid* Neurologie
222. Pr. SAFI Lahcen* Anesthésie Réanimation
223. Pr. TAOUFIQ Jallal Psychiatrie
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*Hématologie
226. Pr. KHATOURI Ali*Cardiologie
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA Gastro - Entérologie
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* Pneumo-phtisiologie
230. Pr. ALOUANE Mohammed* Oto- Rhino- Laryngologie
231. Pr. LACHKAR Azouz Urologie
232. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
233. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
234. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz* Neurochirurgie
237. Pr. NASSIH Mohamed* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
238. Pr. RIMANI Mouna Anatomie Pathologique

239. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Janvier 2000

- 240. Pr. ABID Ahmed* Pneumo-phtisiologie
- 241. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
- 242. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
- 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
- 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
- 245. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
- 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
- 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
- 248. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
- 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
- 250. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale
- 251. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie
- 252. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
- 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
- 254. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
- 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
- 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
- 257. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
- 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

- 259. Pr. AIDI Saadia Neurologie
- 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed Dermatologie
- 261. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
- 262. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
- 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
- 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile* Traumatologie Orthopédie
- 265. Pr. BOUTALEB Najib* Neurologie
- 266. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
- 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
- 268. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
- 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
- 270. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
- 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
- 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
- 273. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
- 274. Pr. MANSOURI Aziz Radiothérapie
- 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia Ophtalmologie
- 276. Pr. RZIN Abdelkader* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
- 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz Génétique
- 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

- 279. Pr. ABABOU Adil Anesthésie-Réanimation
- 280. Pr. AOUAD Aicha Cardiologie
- 281. Pr. BALKHI Hicham* Anesthésie-Réanimation
- 282. Pr. BELMEKKI Mohammed Ophtalmologie
- 283. Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie

284. Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie
285. Pr. BENAMOR Jouda Pneumo-phtisiologie
286. Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie
287. Pr. BENNANI Rajae Cardiologie
288. Pr. BENOUACHANE Thami Pédiatrie
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil Dermatologie
290. Pr. BERRADA Rachid Gynécologie Obstétrique
291. Pr. BEZZA Ahmed* Rhumatologie
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi Anatomie
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida Cardiologie
294. Pr. BOUMDIN El Hassane* Radiologie
295. Pr. CHAT Latifa Radiologie
296. Pr. CHELLAOUI Mounia Radiologie
297. Pr. DAALI Mustapha* Chirurgie Générale
298. Pr. DRISSI Sidi Mourad* Radiologie
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira Gynécologie Obstétrique
300. Pr. EL HIJRI Ahmed Anesthésie-Réanimation
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid Neuro-Chirurgie
302. Pr. EL MADHI Tarik Chirurgie-Pédiatrique
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid Ophtalmologie
304. Pr. EL OUNANI Mohamed Chirurgie Générale
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil Radiologie
306. Pr. ETTAIR Said Pédiatrie
307. Pr. GAZZAZ Miloudi* Neuro-Chirurgie
308. Pr. GOURINDA Hassan Chirurgie-Pédiatrique
309. Pr. HRORA Abdelmalek Chirurgie Générale
310. Pr. KABBAJ Saad Anesthésie-Réanimation
311. Pr. KABIRI EL Hassane* Chirurgie Thoracique
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar Traumatologie Orthopédie
313. Pr. LEKEHAL Brahim Chirurgie Vasculaire Périphérique
314. Pr. MAHASSIN Fattouma* Médecine Interne
315. Pr. MEDARHRI Jalil Chirurgie Générale
316. Pr. MIKDAME Mohammed* Hématologie Clinique
317. Pr. MOHSINE Raouf Chirurgie Générale
318. Pr. NABIL Samira Gynécologie Obstétrique
319. Pr. NOUINI Yassine Urologie
320. Pr. OUALIM Zouhir* Néphrologie
321. Pr. SABBAH Farid Chirurgie Générale
322. Pr. SEFIANI Yasser Chirurgie Vasculaire Périphérique
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia Pédiatrie
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* Anatomie Pathologique
326. Pr. AMEUR Ahmed* Urologie
327. Pr. AMRI Rachida Cardiologie
328. Pr. AOURARH Aziz* Gastro-Entérologie
329. Pr. BAMOU Youssef * Biochimie-Chimie
330. Pr. BELGHITI Laila Gynécologie Obstétrique
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* Endocrinologie et Maladies Métaboliques
332. Pr. BENBOUAZZA Karima Rhumatologie
333. Pr. BENZEKRI Laila Dermatologie

334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* Gastro – Enterologie
335. Pr. BERADY Samy* Médecine Interne
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya Anatomie Pathologique
337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya Psychiatrie
338. Pr. CHOHO Abdelkrim * Chirurgie Générale
339. Pr. CHKIRATE Bouchra Pédiatrie
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair Chirurgie Pédiatrique
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd Urologie
342. Pr. EL BARNOUSSI Leila Gynécologie Obstétrique
343. Pr. EL HAOURI Mohamed * Dermatologie
344. Pr. EL MANSARI Omar* Chirurgie Générale
345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid Chirurgie Générale
346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai Gynécologie Obstétrique
347. Pr. HADDOUR Leila Cardiologie
348. Pr. HAJJI Zakia Ophtalmologie
349. Pr. IKEN Ali Urologie
350. Pr. ISMAEL Farid Traumatologie Orthopédie
351. Pr. JAAFAR Abdeloihab* Traumatologie Orthopédie
352. Pr. KRIOULE Yamina Pédiatrie
353. Pr. LAGHMARI Mina Ophtalmologie
354. Pr. MABROUK Hfid* Traumatologie Orthopédie
355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* Gynécologie Obstétrique
356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* Cardiologie
357. Pr. MOUSTAINE My Rachid Traumatologie Orthopédie
358. Pr. NAITLHO Abdelhamid* Médecine Interne
359. Pr. OUJILAL Abdelilah Oto-Rhino-Laryngologie
360. Pr. RACHID Khalid * Traumatologie Orthopédie
361. Pr. RAISS Mohamed Chirurgie Générale
362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* Pneumo-phtisiologie
363. Pr. RHOUE Hakima Néphrologie
364. Pr. RKIOUAK Fouad* Endocrinologie et Maladies Métaboliques
365. Pr. SIAH Samir * Anesthésie Réanimation
366. Pr. THIMOU Amal Pédiatrie
367. Pr. ZENTAR Aziz* Chirurgie Générale
368. Pr. ZRARA Ibtisam* Anatomie Pathologique

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan Ophtalmologie
370. Pr. AMRANI Mariam Anatomie Pathologique
371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas Oto-Rhino-Laryngologie
372. Pr. BENKIRANE Ahmed* Gastro-Entérologie
373. Pr. BENRAMDANE Larbi* Chimie Analytique
374. Pr. BOUGHALEM Mohamed* Anesthésie Réanimation
375. Pr. BOULAADAS Malik Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
376. Pr. BOURAZZA Ahmed* Neurologie
377. Pr. CHERRADI Nadia Anatomie Pathologique
378. Pr. EL FENNI Jamal* Radiologie
379. Pr. EL HANCHI Zaki Gynécologie Obstétrique
380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed Pédiatrie
381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* Cardiologie
382. Pr. HACHI Hafid Chirurgie Générale
383. Pr. JABOUIRIK Fatima Pédiatrie

- 384. Pr. KARMANE Abdelouahed Ophtalmologie
- 385. Pr. KHABOUZE Samira Gynécologie Obstétrique
- 386. Pr. KHARMAZ Mohamed Traumatologie Orthopédie
- 387. Pr. LEZREK Mohammed* Urologie
- 388. Pr. MOUGHIL Said Chirurgie Cardio-Vasculaire
- 389. Pr. NAOUMI Asmae* Ophtalmologie
- 390. Pr. SAADI Nozha Gynécologie Obstétrique
- 391. Pr. SASSENOU Ismail*Gastro-Entérologie
- 392. Pr. TARIB Abdelilah* Pharmacie Clinique
- 393. Pr. TIJAMI Fouad Chirurgie Générale
- 394. Pr. ZARZUR Jamila Cardiologie

Janvier 2005

- 395. Pr. ABBASSI AbdelahChirurgie Réparatrice et Plastique
- 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*Chirurgie Générale
- 397. Pr. ALAOUI Ahmed EssaidMicrobiologie
- 398. Pr. ALLALI fadouaRhumatologie
- 399. Pr. AMAR YamamaNéphrologie
- 400. Pr. AMAZOUZI AbdellahOphtalmologie
- 401. Pr. AZIZ Nouredine*Radiologie
- 402. Pr. BAHIRI RachidRhumatologie
- 403. Pr. BARAKAT AminaPédiatrie
- 404. Pr. BENHALIMA HananeStomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
- 405. Pr. BENHARBIT MohamedOphtalmologie
- 406. Pr. BENYASS AatifCardiologie
- 407. Pr. BERNOUSSI AbdelghaniOphtalmologie
- 408. Pr. BOUKALATA SalwaRadiologie
- 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI MohamedOphtalmologie
- 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*Biophysique
- 411. Pr. EL HAMZAOUI SakinaMicrobiologie
- 412. Pr. HAJJI LeilaCardiologie
- 413. Pr. HESSISSEN Leila Pédiatrie
- 414. Pr. JIDAL Mohamed*Radiologie
- 415. Pr. KARIM AbdelouahedOphtalmologie
- 416. Pr. KENDOSSI Mohamed*Cardiologie
- 417. Pr. LAAROUSSI MohamedChirurgie Cardio Vasculaire
- 418. Pr. LYACoubi MohammedParasitologie
- 419. Pr. NIAMANE Radouane*Rgumatologie
- 420. Pr. RAGALA AbdelhakGynécologie Obstétrique
- 421. Pr. REGRAGUI AsmaaAnatomie Pathologique
- 422. Pr. SBIHI SouadHisto Embryologie Cytogénétique
- 423. Pr. TNACHERI OUZZANI BtissamOphtalmologie
- 424. Pr. ZERAIDI NajiaGynécologie Obstétrique

Avril 2006

- 425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*Rhumatologie
- 426. Pr. AFIFI YasserDermatologie
- 427. Pr. AKJOUJ Said*Radiologie
- 428. Pr. BELGNAOUI Fatima ZahraDermatologie
- 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*Hematologie
- 430. Pr. BENCHEIKH RazikaO.R.L
- 431. Pr. BIYI Abdelhamid*Biophysique

432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine Chirurgie – Pédiatrique
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif* Chirurgie Cardio-Vasculaire
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes Chirurgie Cardio-Vasculaire
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas Gynécologie Obstétrique
436. Pr. DOGHMI Nawal Cardiologie
437. Pr. ESSAMRI Wafaa Gastro-Entérologie
438. Pr. FELLAT Ibtiham Cardiologie
439. Pr. FAROUDY Mamoun Anesthésie Réanimation
440. Pr. GHADOUANE Mohammed* Urologie
441. Pr. HARMOUCHE Hicham Médecine Interne
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed* Anesthésie Réanimation
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine Microbiologie
444. Pr. JROUNDI Laila Radiologie
445. Pr. KARMOUNI Tariq Urologie
446. Pr. KILI Amina Pédiatrie
447. Pr. KISRA Hassan Psychiatrie
448. Pr. KISRA Mounir Chirurgie – Pédiatrique
449. Pr. KHARCHAFI Aziz* Médecine Interne
450. Pr. LMIMOUNI Badreddine* Parasitologie
451. Pr. MANSOURI Hamid* Radiothérapie
452. Pr. NAZIH Naoual O.R.L
453. Pr. OUANASS Abderrazzak Psychiatrie
454. Pr. SAFI Soumaya* Endocrinologie
455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra Psychiatrie
456. Pr. SEFIANI Sana Anatomie Pathologique
457. Pr. SOUALHI Mouna Pneumo-Phtisiologie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima Biochimie
 2. Pr. ALAOUI KATIM Pharmacologie
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma Histologie – Embryologie
 4. Pr. ANSAR M'hammed Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz Applications Pharmaceutiques
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed Microbiologie
 7. Pr. DRAOUI Mustapha Chimie Analytique
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen Pharmacognosie
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader Zootechnie
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès Pharmacologie
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed Chimie Organique
 12. Pr. REDHA Ahlam Biochimie
 13. Pr. TELLAL Saida* Biochimie
 14. Pr. TOUATI Driss Pharmacognosie
- Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

Dédicaces



A mon très cher Père

Dont la vie est l'exemple du courage, de dévouement, d'honnêteté, de persévérance, du sacrifice et de militance.

Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir.

En ce jour ta fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir.

Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu resteras mon premier exemple

Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à ton égard.

Pour tous tes encouragements et pour le réconfort qui n'ont cessé de m'épauler.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.



A ma très chère Mère

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi même

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseil.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours

Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.



A mon cher frère

« Le monde a grand besoin de jeunes doués et ambitieux qui portent en eux une promesse d'un avenir meilleur »

Oui, le monde a grand besoin de jeunes gens comme toi, dont la volonté de réussir pleinement dans toutes leurs entreprises s'avère compatible avec la poursuite d'un idéal, des jeunes guidés par un solide jugement et une confiance inébranlable en l'avenir !

Je t'offre aujourd'hui cette pensée pour confirmer toute l'importance que tu revêts à mes yeux et la place spéciale que tu occupes dans ma vie.



A mes chers grands parents

Merci à Lala, ma grand-mère bien aimée, pour toute la tendresse, les prières et les encouragements. Puisse Dieu tout puissant te donner santé et longévité.

A la mémoire de mes grands parents Ali et Rabiaa que je n'ai pas eu la chance de connaître, et à Bassédo Laarabi, j'espère que vous êtes fières de votre petite fille. Que vos âmes continuent à veiller sur nous et nous guider, paix et miséricorde soient sur eux.



A ma famille

A tous ceux qui ont toujours cru en moi aux plus durs moments de ma carrière et de mon parcours d'étudiant.

A ceux sans qui je n'aurais jamais pu arriver là où j'en suis...

A ceux qui ont toujours cru en mes capacités et qui ont toujours été présents pour moi...

A ceux qui ont toujours prié pour moi durant toutes ces années passées ...

Ceux à qui fièrement je leur dédie mon travail avec tout l'amour du monde ...

Comme a dit mark Twain « tout ce dont nous avons besoin pour réussir dans la vie est l'ignorance et la confiance »

L'ignorance j'ai naquis avec et j'ai travaillé toute ma vie pour faire de moi-même un être construit et instruit et la confiance c'est en vous ainsi qu'en mes parents que je l'ai trouve... sans laquelle j'aurais le plus pauvre des minables sur cette terre....

Je vous le dédie cet écrit...

A vous, à ma aayno, à ma chère tante à mes oncles, ... A ma famille !!



Remerciements



A nos MAÎTRES
Professeurs siégeant au sein du jury

*Je tiens à vous témoigner ma très respectueuse reconnaissance
pour avoir si volontiers accepté de siéger en ce jury.*

*Je vous remercie infiniment de me faire cet immense honneur,
et de m'éclairer de la diversité et la profondeur de vos connaissances
et méthodes respectives.*

*A notre Maître, Présidente du jury,
Dr R. DAOUDI
Professeur d'ophtalmologie*

C'est un grand honneur pour moi que mon travail soit jugé par un grand maître d'ophtalmologie que vous êtes.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

*A notre Maître, Rapporteur de thèse,
Le Dr A. KARMANE
Professeur d'ophtalmologie*

*Vous m'avez accordé un grand honneur en me confiant
la réalisation de ce travail.*

*Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon
profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail
qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux
conseils, a pu être mené à bien.*

*Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance
éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
prospérité et bonheur.*

*A notre Maître et juge de thèse,
Le Dr. M. BENHARBIT,
Professeur d'ophtalmologie*

*Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en
acceptant de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde
reconnaissance, mon admiration et ma grande considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
prospérité et bonheur.*

*À notre Maître et juge de thèse,
Le Dr. A. KARIM
Professeur d'ophtalmologie*

*Vous m'avez honorée d'accepter avec grande sympathie de siéger
parmi mon jury de thèse. Vous m'avez éclairée par vos conseils, et
facilité la réalisation de ce modeste travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon estime et ma
considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
prospérité et bonheur.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTÉRATURE	5
I. Rappel anatomique	6
1. Anatomie de la rétine	6
1-1 L'épithélium pigmentaire	7
1-2 Les cellules gliales	7
1-3 Les neurones	9
1-4 Les cellules de microglie.....	9
1-5 Les vaisseaux	10
2. Anatomie de la région maculaire	11
2-1 La fovéa.....	12
2-2 La fovéola.....	12
3- La vascularisation.	14
II. La physiopathologie de la rétinopathie diabétique.	16
1. Les modification cellulaires.....	16
1-1 Les modifications de la paroi vasculaire.....	16
1-1-1 L'épaississement de la membrane basale.	17
1-1-2 L' altération des péricytes.	17
1-1-3 L'altération des cellules endothéliales.	17
1-1-4 Les modifications de l'épithélium pigmentaire.	17
1-1-5 La rupture de la membrane basale.....	18
1-2 Les lésions neuronales.....	18
1-3 L'atteinte des cellules gliales.	19
1-4 L'atteinte des cellules de la microglie.....	21

2- L'influence des facteurs systémiques.	22
3- La rétinopathie diabétique et maladie inflammatoire.	23
4- L'étude des complications de la rétinopathie diabétique.	24
4-1 La néovascularisation.	24
4-1-1 Les modifications de l'endothélium et de la membrane basale.....	25
4-1-2 La migration des cellules endothéliales et des cellules gliales.....	25
4-1-3 La prolifération des cellules endothéliales.	25
4-1-3 La constitution des néocapillaires.....	26
4-2 L'œdème maculaire.....	27
III. L'angiogenèse et rôles des anti VEGF :	28
1- L'epidermal growth factor EGF.	29
2- Le platelet-derived growth factor PDGF.	29
3- Les insulin-like growth factors	29
4- Les V E G F.....	30
4-1 Les rôles des VEGF.....	31
4-2 Les propriétés des VEGF.	32
IV.L'exploration de la rétine.	34
1- L'examen du fond d'œil.	34
1-1 La méthode d'exploration.	34
1-2 La technique.	35
1-3 L'aspect du fond d'œil normal .	35
1-4 L'aspect du fond d'œil lors de la rétinopathie diabétique.	36
1-5 La classification de la rétinopathie diabétique.	39
1-5-1 La classification de la rétinopathie diabétique d'après l'EDTRS.....	40
1-5-2 La classification de la maculopathie diabétique d'après l'EDTRS..	41
2- L'angiographie à la fluorescéine.	41
3- La tomographie en cohérence optique.	47

V. Les aspects thérapeutiques.	48
1- Le contrôle des facteurs systémiques.	48
1-1 L'équilibre strict de la glycémie.	48
1-2 L'équilibre de la pression artérielle.	48
1-3 Traitement des dyslipidémies.	49
2- Le traitement de la rétinopathie diabétique au laser.	49
2-1 Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante.	49
2-2 Le traitement de la maculopathie diabétique.	51
2-3 Les inconvénients du traitement au laser.	52
3- Le traitement chirurgical.	53
4- Le traitement pharmacologique.	54
4-1 La voie générale.	54
4-1-1 Les inhibiteurs de la protéine kinase C β .	55
4-1-2 Les inhibiteurs de l'aldose réductases.	56
4-1-3 La Benfotiamine.	56
4-1-4 Les antiagrégants plaquettaires.	57
4-2 La voie locale.	57
4-2-1 Les corticoïdes.	57
4-2-2 Les anti VEGF.	58
MATERIEL ET METHODES.	59
Matériel d'injection.	62
Méthodes d'injection.	62
Les observations	68
DISCUSSION.	87
CONCLUSION.	116
RESUME.	118
BIBLIOGRAPHIE.	122
REFERENCE DES FIGURES	149

ABRÉVIATION

AMIR : Anomalies microvasculaires intra-rétinienne .

DCCT : The diabetes control and complication Trial.

DRCR: Diabetic retinopathy Clinical Research Network.

EDTRS: The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

DMLA: Dégénérescence maculaire lié à l'âge

FO: Fond d'œil.

GFAP: Glial fibrillary acidic protein.

HbA1c: Hemoglobine glycosylé.

OCT: Tomographie en cohérence optique.

OD: Œil droit.

OG : Œil gauche.

OM: Œdème maculaire .

OMS: Organisation mondiale de la santé.

PKCb : Protéine Kinase Cb.

PPR: Photocoagulation panrétinienne.

RDP : Rétinopathie diabétique proliférante.

VEGF : Vascular endothelial growth factor.

YKPDS : UK prospective Diabetes Study Group.

Introduction



Le diabète est la maladie endocrine la plus répandue dans le monde, l'OMS estime que plus de 180 millions de personnes au niveau mondial sont diabétiques; et ce chiffre aura tendance à se doubler en 2030.

En 2005, environ 1,1 million de personnes sont mortes à cause du diabète. [1]

Sa portée est donc considérable en terme de santé publique, par l'évolution de la maladie elle même, par ses complications chroniques: micro ou macro angiopathie ou par ses conséquences sur la qualité de vie des patients.

La rétinopathie diabétique reste de nos jours une cause importante de cécité et de malvoyance, son incidence augmente avec la durée de la maladie : ainsi l'étude de diabète *control and complication trial* (DCCD) a mis en évidence que 30% des patients diabétiques de type 1, 24% de patients de type 2 insulino-traités et 10% de type 2 non insulino-traités, présentent une rétinopathie diabétique proliférante au bout de 10 ans d'évolution. [2]

L'équilibration stricte de la glycémie et de la tension artérielle, associée à une surveillance annuelle du fond d'œil est le meilleur traitement préventif de la rétinopathie diabétique. [3, 4]

La rétinopathie diabétique est actuellement traitée par la panphotocoagulation au laser (PPR) dont les indications sont maintenant bien codifiées, elle permet d'empêcher les complications de la rétinopathie diabétique proliférante et de stabiliser la baisse visuelle liée à l'œdème maculaire (photocoagulation maculaire).

Le traitement doit être débuté dès l'apparition d'une néovascularisation prérétinienne et chez certains sujets à risque au stade de rétinopathie diabétique non proliférante sévère.

Toutefois, le traitement est associé à des effets secondaires inévitables, y compris l'œdème maculaire, la perte transitoire ou permanente de la vision centrale et la perte de la vision nocturne.

Le traitement au laser consiste à brûler la rétine périphérique, détruire les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire de la rétine externe, afin d'augmenter l'oxygénation de la rétine interne et de diminuer le nombre de cellules hypoxiques viables qui sont responsables de la production des facteurs de croissance tels que le VEGF.

Des études ont impliqué le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) en tant que substance conduisant à la néo vascularisation et / ou l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

Ainsi, il est raisonnable de s'attendre à ce que l'inhibition du VEGF pourrait réduire les rétinopathies diabétiques proliférantes, la perte de vision transitoire et l'œdème maculaire. [5]

Trois médicaments dirigés contre le VEGF sont actuellement disponibles. Ils ont pour indication potentielle le traitement des néovaisseaux rétrofovéolaires associés à une dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Deux d'entre eux, le Pegaptanib sodium (Macugen®) et le Ranibizumab (Lucentis ®), bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché AMM européen. Le troisième, le Bevacizumab (Avastin ®) est largement diffusé, cela grâce à sa disponibilité, son efficacité, son faible coût et sa plus longue demi vie, cependant son utilisation est hors AMM ou dite « off-label ».

A la lumière des données de la littérature et de l'expérience des auteurs rapportée sous forme d'observations cliniques, nous allons discuter l'apport des injections intravitréennes du Bévacizumab dans la prise en charge de la rétinopathie diabétique au stade de certaines complications menaçant gravement le pronostic visuel, notamment :

- * L'œdème maculaire résistant aux traitements conventionnels (la panphotocoagulation rétinienne au laser, la grille maculaire et les injections sous tenonienne de la Triamcinolone).
- * La néovascularisation irienne et le glaucome néovasculaire compliquant une rétinopathie diabétique proliférante.
- * La rétinopathie diabétique proliférante compliquée d'hémorragie intravitréenne sans panphotocoagulation rétinienne au laser préalable.
- * La rétinopathie diabétique proliférante floride.
- * L'injection préopératoire au cours d'une vitrectomie pour rétinopathie diabétique proliférante active compliquée d'hémorragie intravitréenne ou de décollement de la rétine.

Revue de la littérature



I. RAPPEL ANATOMIQUE :

1. Anatomie de la rétine :

La rétine est une mince surface d'environ 0,5 mm d'épaisseur située au fond de chaque œil, couvrant environ 75 % du globe oculaire. Elle constitue la partie sensitive de la vision en transformant l'image lumineuse focalisée par l'œil en un signal de potentiels d'action.

La rétine est composée de plusieurs couches de cellules (4 catégories cellulaires) et chacune peut être affectée par le diabète.

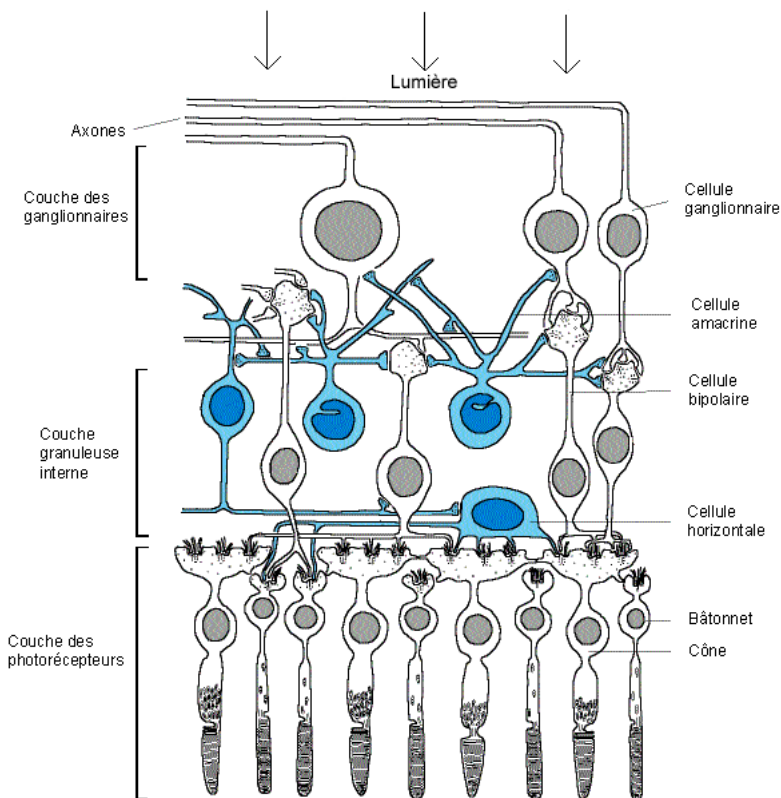


Figure n°1 : Schéma de la rétine présentant ses différents composants

1.1 L'épithélium pigmentaire :

Il s'agit d'un épithélium simple cubique à cytoplasme très foncé. Il repose sur une lame basale qui le sépare de la membrane de Bruch. L'épithélium pigmentaire soutient et nourrit la couche de photorécepteurs sus jacente à l'aide de cinq fonctions principales qui sont l'absorption des rayons lumineux, le transport actif des métabolites, le fonctionnement de la barrière hémato-rétinienne, la régénérescence des pigments visuels et la phagocytose.

1.2 Les cellules gliales :

Les cellules gliales constituent des cellules de soutien, elles régulent le métabolisme rétinien et génèrent la fonction des neurones et des vaisseaux sanguins.

Il en existe 2 types :

- Les cellules de Muller, puissants régulateurs du métabolisme du glutamate de l'équilibre ionique extracellulaire et de la fonction neuronale. Figure n°2
- Les astrocytes, dont les prolongements entourent les vaisseaux des cellules ganglionnaires. Figure n° 3

Les cellules de Muller et les astrocytes intègrent l'activité vasculaire et neuronale dans la rétine.

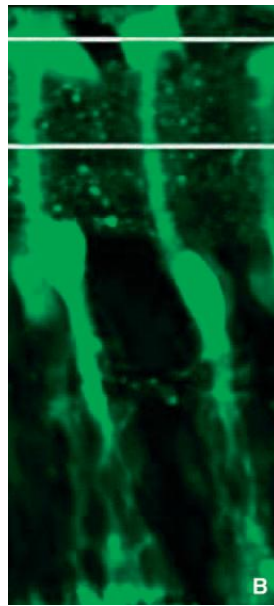


Figure n° 2 : Représentation des cellules gliales de Müller.

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

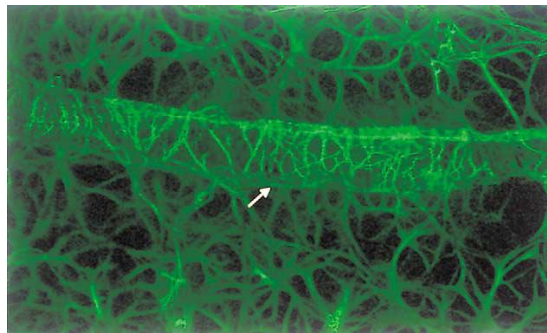


Figure n° 3 : Les ramifications des astrocytes enveloppent les vaisseaux sanguins de la rétine interne

1- 3 Les neurones :

Les neurones sont de 4 types primordiaux :

- Les photorécepteurs : cônes et bâtonnets.
- les cellules bipolaires.
- Les cellules amacrines et horizontales.
- Les cellules ganglionnaires.

Ces neurones sont responsables de la phototransduction, de la modulation et de la conversion des influx nerveux qui sont transmis au cerveau via les axones des cellules ganglionnaires. Les neurones sont par définition les cellules responsables de la vision ; de ce fait, l'atteinte de la vision lors de la rétinopathie diabétique implique nécessairement un désordre de leurs fonctions.

1- 4 Les cellules de la microglie :

Les cellules de la microglie constituent la 4^{ème} catégorie de cellules qui a été sous estimée dans plusieurs études des maladies de la rétine. Ces cellules sont reliées au tissu macrophagique et sont normalement quiescentes, mais elles sont sensibles au changement de l'homéostasie rétinienne et dans ce cas elles deviennent rapidement phagocytaires.

1.5 Les vaisseaux :

Les vaisseaux sont constitués essentiellement par deux types cellulaires :

- **Les cellules endothéliales** qui régulent les fonctions hémostatiques et constituent la barrière hémato-rétinienne.
- **Les pericytes** qui alignent les cellules endothéliales et régulent le débit vasculaire rétinien.

Les photorécepteurs détectent la lumière et les cellules de la rétine leur servent de support métabolique. Les cellules de Muller, constituent la structure de soutien de la rétine interne, même si elles ont également un rôle métabolique important. Le tissu neuro-rétinien sert à l'intégration et à la transmission des informations visuelles, si bien que lorsque le signal visuel atteint les axones du nerf optique, il a déjà subi un codage important de son information

La rétine contient seulement 4 couches de cellules et 2 couches de connexions inter-neuronales.

Sur des coupes histologiques de rétine, cette structure simple en six couches n'est pas retrouvée, et la rétine se présente alors comme une structure beaucoup plus complexe et multi stratifiée, du fait de la juxtaposition de zones cellulaires similaires et adjacentes.

Les deux couches appelées « membranes limitantes » sont en fait formées par des éléments des cellules de Muller. Leurs noyaux sont retrouvés au niveau de la couche nucléaire interne et leurs expansions s'étendent à travers toutes les couches rétiniennes entre les deux membranes limitantes. La membrane limitante externe située le long des articles internes des photorécepteurs, n'est pas une véritable membrane, mais un alignement de complexes de jonctions entre les cellules de Muller et les photorécepteurs. A l'inverse, la membrane limitante interne à la surface de la rétine est une membrane acellulaire condensée en continuité des cellules de Muller, et dans laquelle viennent s'insérer les fibres de la membrane hyaloïde postérieure du cortex vitréen. [6]

2. Anatomie de la région maculaire :

Du point de vue clinique, la région maculaire est comprise à l'intérieur des arcades temporales et embrase le 20° central du champ visuel. C'est la région de la rétine principalement impliquée dans la vision photopique, notamment la vision des couleurs, l'acuité visuelle et la vision de contraste.

Elle est définie par la présence d'au moins deux couches de cellules ganglionnaires, cette région fait environ 6mm /5mm et correspond approximativement au pôle postérieur du clinicien.

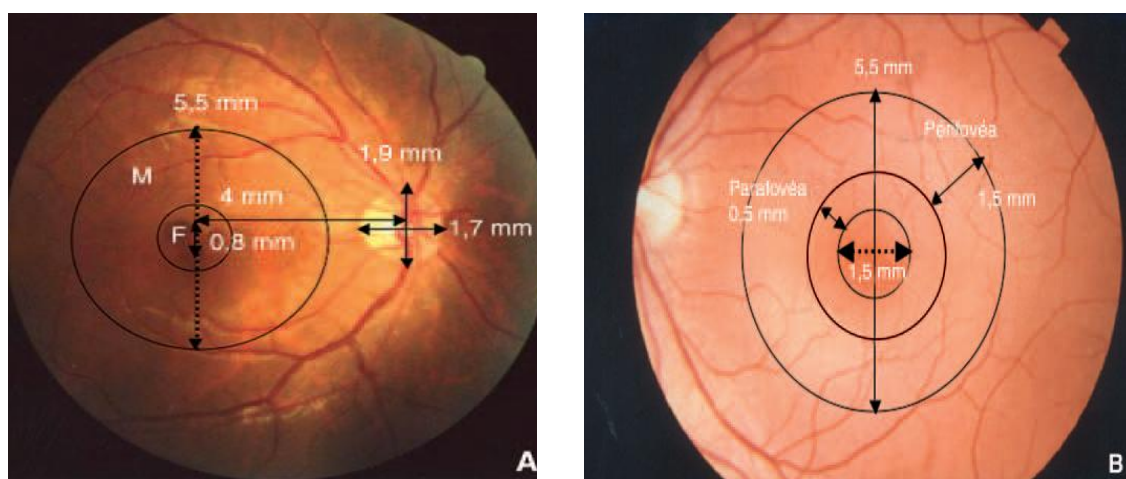


Figure n° 5 : Photographies d'un fond des yeux gauche et droit.

A. Photographie d'un fond œil droit. M : macula ;

F : fovéa B. Photographie d'un fond d'œil gauche.

2.1- La fovéa :

La fovéa est une zone d'aspect plus sombre, en partie à cause de la présence du pigment jaune xanthophylle au sein de la rétine neurosensorielle; et en autre partie à cause des cellules de l'épithélium pigmentaire sous-jacent qui sont plus petites, plus hautes et plus fortement pigmentées.

2.2 La fovéola :

La fovéola est une véritable dépression centrale; son diamètre est d'environ 350µm, située dans la zone avasculaire centrale qui mesure environ 500µm de diamètre. Elle est exclusivement composée de cône, dont elle contient environ 2500, son épaisseur est de 170µm au centre alors qu'elle mesure 350µm dans la région péri-fovéolaire.

Cet amincissement central est dû au déplacement radiaire des neurones de la rétine interne, des cellules ganglionnaires et des cellules de Muller formant ainsi la couche de Henlé. Cette disposition anatomique explique la formation de logette lors de l'œdème maculaire.

Ainsi la lumière incidente peut atteindre directement les cones hautement spécialisés sans avoir à traverser la rétine sensorielle et les capillaires rétiniens qui pourraient provoquer une diffraction.[7]

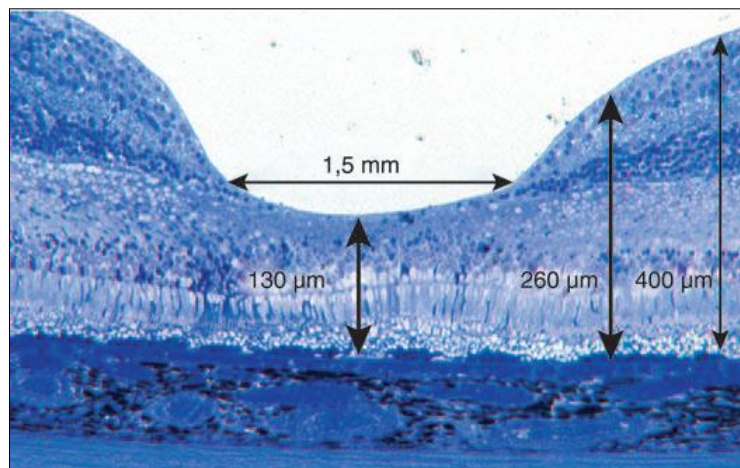


Figure n° 6 : Coupe semi-fine d'une macula de singe, colorée au bleu de toluidine, montrant les différentes épaisseurs de la rétine au niveau fovéolaire, maculaire et paramaculaire.

Le pigment maculaire xanthophylle qui se trouve également au sein de cette couche absorbe la lumière bleue, potentiellement toxique pour les photorécepteurs, qui résulte des aberrations chromatiques créées lors de la traversée des différents milieux transparents de l'œil. La présence de ce pigment améliore la netteté de l'image en ce point de la rétine.

Au cours de la rétinopathie diabétique, l'œdème et les exsudats s'accumulent généralement dans cette région; car les fibres de connexions ne sont pas étroitement liées entre elles. Cela s'observe cliniquement avec la disposition radiaire des logettes cystoïdes de l'œdème maculaire, ou avec l'aspect en étoile maculaire que prennent les exsudats lipidiques. [7]

3. La vascularisation :

La rétine est vascularisée par deux circulations différentes, alimentées toutes deux par des branches de l'artère ophtalmique, branche de la carotide interne :

- **La circulation choroïdienne** est sous-jacente à la rétine ; elle est alimentée par les artères ciliaires postérieures, et assure la nutrition et l'oxygénation des couches externes (profondes) de la rétine, qui sont l'épithélium pigmentaire de la rétine et les photorécepteurs.(figure 7)

- **La circulation rétinienne** proprement dite est issue de l'artère centrale de la rétine et vascularise les couches internes de la rétine comprenant les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires et les fibres optiques.[7]

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

L'artère centrale de la rétine se divise en deux branches temporale et nasale. Les branches nasales se dirigent en haut et en bas, et les deux branches temporales passent au dessus et au dessous de la macula pour former les arcades vasculaires temporales. Les branches de ces quatre artères émettent des collatérales puis des branches terminales plus en périphérie. La circulation veineuse suit approximativement la circulation artérielle, l'ensemble formant un réseau grillagé propre à chaque individu.

La vascularisation rétinienne est de type terminal. Il n'y a donc pas d'anastomoses possibles avec une circulation de voisinage. Il n'y a pas de capillaires fenêtrés ce qui leur permet de jouer le rôle de barrière étanche dénommée barrière hémato-rétienne interne. [8]

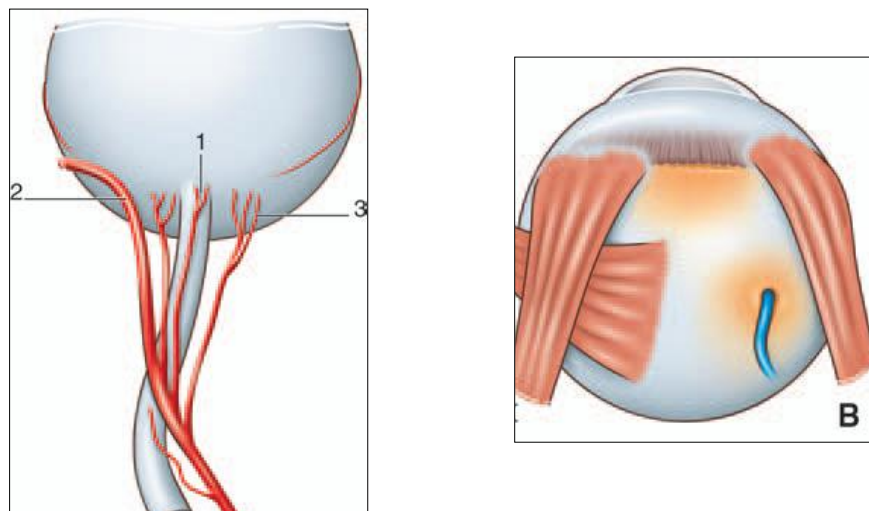


Figure n° 7 : Représentation schématique des vaisseaux de la choroïde (A)

1. Artères ciliaires postérieures supérieures;
2. artères ciliaires postérieures temporales ;
3. artères ciliaires postérieures nasales.

II .PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE :

La rétinopathie diabétique est une maladie qui a comme point de départ une seule anomalie biochimique, l'élévation du glucose sanguin, mais ses conséquences pour la rétine sont complexes. Les lésions pouvant entraîner une baisse de l'acuité visuelle, principalement l'œdème maculaire et la néovascularisation sont l'aboutissement de nombreux phénomènes intriqués.

1. Les modifications cellulaires :

1-1 – Les modifications de la paroi vasculaire :

1-1-1 L'épaississement de la membrane basale :

L'épaississement de la membrane basale des capillaires constitue l'une des premières modifications histologiques retrouvées dans la rétinopathie diabétique, il intéresse de manière variable tous les capillaires rétiniens et semble prédominer sur le pôle artériel des capillaires ainsi que sur les artéioles précapillaires. [9]

Actuellement, on pense que l'épaississement serait secondaire à :

- L'accumulation des polyols, sorbitol et galactitol. [10]
- L'augmentation du métabolisme des cellules endothéliales.
- La rupture de la barrière vasculaire. [10,11]
- L'hyperperméabilité de la barrière endothéliale permettant l'infiltration de la membrane par des éléments hématogènes tels que cholestérol, lipoprotéine, fibrine, hemosidérine, hématies et plaquettes.

Cet épaissement de la membrane basale entraîne une séparation des péricytes et des cellules endothéliales, sans pour autant modifier, à un stade de début, les contacts entre ces deux types cellulaires. [12]

1-1- 2 L'altération des péricytes :

La rétinopathie diabétique est marquée par une disparition précoce et progressive des péricytes, [13, 14, 15, 16, 17,18] ce qui a pour conséquences essentielles :

- Une prolifération et une anomalie de distribution des cellules endothéliales.
- Une colonisation gliale des capillaires. [20]
- Une altération de la constructibilité des ces derniers.

1- 1- 3 L'altération des cellules endothéliales :

La prolifération des cellules endothéliales constitue l'une des particularités de la rétinopathie diabétique responsable de l'oblitération des capillaires par réduction de leur lumière. La fenestration des cellules endothéliales et l'altération possible des jonctions intercellulaires contribuent à **la rupture précoce de la barrière hématorétinienne interne.**

1-1- 4 Les modifications de l'épithélium pigmentaire :

L'épaississement progressif de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire [11], ainsi que la diminution des replis cellulaires basaux et la dégénérescence des organelles conduisent à une nécrose focale de l'épithélium pigmentaire ainsi qu'à la mort cellulaire qui entraîne une augmentation de la perméabilité à la peroxydase [20], témoin **de la rupture de la barrière hématorétinienne externe.**

1-1- 5 La rupture de la barrière hémato-rétinienne :

La rupture de la barrière hématorétinienne est caractérisée par le passage anormal des constituants plasmatiques dans la rétine et dans le vitré. Ce passage peut se faire soit :

- Entre cellules endothéliales, ce qui suppose l'ouverture des jonctions serrées.
- A travers la cellule endothéliale elle-même, entraînant une perméabilité accrue de la membrane plasmique ou une augmentation du transport vésiculaire [21, 22].

L'altération de la barrière hématorétinienne provoque une hyperperméabilité des capillaires rétiniens et éventuellement un œdème maculaire si le liquide d'origine plasmatique s'accumule dans la rétine et épaissit celle-ci.

[Le VEGF, outre sa capacité à induire une néovascularisation, possède la propriété de rompre la barrière hématorétinienne en ouvrant les jonctions serrées] [23, 24, 25, 26.]

1-2 Les lésions neuronales :

Parmi de multiples mécanismes aboutissant aux lésions rétiniennes par hypoxie ou ischémie, on cite la libération excessive des acides aminés excitateurs AAE (glutamate, aspartate) qui sont les principaux neurotransmetteurs des tissus neuronaux. Leurs rôles, dépolarisateur et exciteur neuronal, sont connus depuis plus de 30 ans. (27,28)

Dans les conditions pathologiques telles que l'ischémie, la libération excessive et le défaut de recaptage de ces AAE est responsable d'une stimulation intense et brève d'un grand nombre de R-NMDA à l'origine d'un influx calcique conduisant à une destruction neuronale par des cascades cytotoxiques (activation d'enzymes du catabolisme : protéase, lipase, endonucléase)[29,30,31,32,33,34,35].

Cette destruction se traduit par une réduction des potentiels au niveau de l'électrorétinogramme chez les patients atteints de rétinopathie diabétique, la vision des couleurs et la vision de contraste sont aussi altérées.

1- 3 L'atteinte des cellules gliales :

Au cours de la rétinopathie diabétique proliférante, l'étude de fines membranes épirétiniennes non vascularisées retrouve des cellules avec de larges filaments intracellulaires, un cytoplasme presque dénué d'organelle et une membrane basale en faveur d'un tissu glial réactif.

Les astrocytes émettent des prolongements qui entourent les vaisseaux sanguins de la rétine interne (figure8). Cette interaction est très importante pour induire l'expression des protéines de jonction et maintenir la barrière hématorétinienne intacte [36, 37] ; cependant, le mécanisme de cette action est encore mal connu.

Lors du diabète, les astrocytes décroissent l'expression du filament intermédiaire : le GFAP (*glial fibrillary acidic protéine*) ; L'administration systématique d'insuline permet de restaurer cette perte et ce juste après 48h. [38,39] figure n°8

A cause de l'expression du GFAP, généralement corrélée à l'état fonctionnel de l'astrocytes, les études suggèrent fortement que la fonction astrocytaire soit altérée de manière concomitante avec le changement de la fonction vasculaire. Figure n° 8

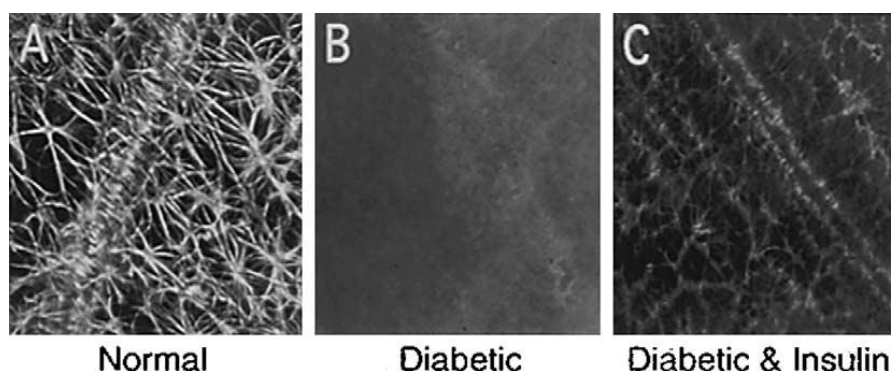


Figure n° 8 : Altération des astrocytes au cours du diabète agrandissement 200x

A : rétine de rat normal avec présence d'un processus astrocytaire

B : rétine de rat après 4mois de diabète expérimental montre une réduction du GFAP

C : 48h après administration d'insuline, amélioration de l'expression du GFAP

Les cellules de Muller sont aussi altérées par le diabète ; paradoxalement, elles expriment plus de GFAP contrairement aux astrocytes [40], mais fonctionnent moins bien pour convertir le glutamate en glutamine et produisent moins de glutamine synthétase [41, 42].

Le rôle des cellules gliales est très important pour l'induction et le maintien de la barrière hématorétinienne ; et à cause du diabète, ces propriétés se voient altérées. Plus que cela, plusieurs études ont montré que les cellules rétiniennes (y compris les neurones) produisent des cytokines tel le VEGF qui augmente la perméabilité vasculaire, et altère secondairement les jonctions serrées de l'endothélium.

1-4 Les cellules de la microglie :

Au cours du diabète, les cellules de la microglie (normalement quiescentes) deviennent actives [43,44]. Selon deux récentes études [43,44], le nombre et l'activité de ces cellules augmentent ainsi que leur marqueur OX-42, surtout au niveau des cellules ganglionnaires et la couche nucléaire interne.

L'activation des cellules de la microglie libère des cytokines pro inflammatoires tels le VEGF et le « *tumor necrosis factor* », ce qui exacerbe la perméabilité vasculaire rétine. Ces cellules vont ainsi, jouer un rôle central dans l'induction de l'inflammation lors du diabète.

Même si l'atteinte vasculaire est l'essentielle composante de la rétinopathie diabétique, les changements subis au niveau des cellules gliales et de la microglie ainsi que des neurones et des cellules endothéliales doivent être considérés dans leur totalité et de manière équitable.

A ce niveau, il est difficile de déterminer si un type particulier de cellules est préférentiellement vulnérable au stress métabolique lors du diabète ou bien que tous les types de cellules partagent les mêmes susceptibilités. [45]

2. L'influence des facteurs systémiques :

Le rôle de multiples facteurs systémiques sur la progression de la rétinopathie diabétique a été revu récemment avec précision par Aillo et Al [46]. Depuis longtemps, il a été reconnu que le degré de l'équilibre du diabète (reflété par la glycémie sanguine et l'HbA1) et de l'hypertension artérielle (>130/80) sont des facteurs prédictifs importants du risque de survenue et de progression de la rétinopathie diabétique. [47]

En plus, l'œdème maculaire peut être la conséquence d'une augmentation importante du débit sanguin, soit par élévation de la pression hydrostatique (insuffisance cardiaque congestive et / ou insuffisance rénale), ou par baisse de la pression oncotique en cas d' hypoalbuminémie par perte rénale ou défaut de production hépatique, ce qui permet le passage des fluides des vaisseaux et la formation d'œdème.

L'augmentation du taux de lipides sanguins favorise le dépôt d'exsudats lipidiques au niveau maculaire [6,48].

3. La rétinopathie diabétique, maladie inflammatoire ?

L'inflammation chronique est définie comme un état inflammatoire prolongé dans le temps au cours duquel les phénomènes de destructions et de réparations tissulaires agissent simultanément [49]. En cas de rétinopathie diabétique, cette inflammation est mise en évidence par l'examen clinique, en plus des études expérimentales qui ont révélé l'existence d'une leucostase [50], avec activation des molécules d'adhésion [51], dérégulation des prostacyclines [52], expression du VEGF et une accumulation rétinienne des macrophages [53].

L'inflammation comprend aussi la perte tissulaire typée par la coexistence d'une apoptose neuronale [54] et un processus de réparation, au cours duquel la gliose est le résultat typique de l'atteinte du système nerveux. Il est intéressant de rappeler qu'autrefois les changements rétinien dus au diabète portaient le terme de « rétinite diabétique » [55] et cette appellation peut aussi être appliquée aujourd'hui.

Récemment, Antonetti et al [56] ont démontré que l'hydrocortisone, augmente la quantité des protéines des jonctions serrées au niveau des cellules endothéliales rétinien, et cette observation a fourni une idée sur quelques effets des stéroïdes sur l'œdème tissulaire.

4. L'étude des complications de la rétinopathie diabétique :

Il s'agit essentiellement de deux événements qui marquent l'atteinte rétinienne lors du diabète.

4- 1 La néovascularisation :

La prolifération des néovaisseaux se produit en bordure des zones d'ischémie rétinienne ; en effet, sous l'effet des enzymes protéolytiques la membrane des veinules rétiniennes se fragmentent permettant ainsi une migration des cellules endothéliales qui initialement forment les bourgeons capillaires [57] ; quant aux péricytes, ils se développent ultérieurement.

La néovascularisation paraît être la conséquence de la libération de plusieurs facteurs de croissance par la rétine ischémique tels que fibroblaste growth factor FGF 1 et 2, le *platelet derived growth factor* PDGF, l'*isulin -like growth factor* IGF1 et le facteur de croissance endothélial vasculaire VEGF [58,59].

La néoangiogenèse (néovascularisation) rétinienne peut être considérée comme le résultat d'une série de phénomènes biologiques, elle est décomposée en quatre phases successives :

4-1-1 La modification de l'endothélium et de la membrane basale :

Les premières anomalies visibles au niveau des zones d'ischémie sont une activité anormale des cellules endothéliales associée à des ruptures localisées de la membrane basale sous l'action d'enzymes protéolytiques, notamment l'activateur de plasminogène et la collagénase de type IV. [60]

4-1-2 La migration des cellules endothéliales et des cellules gliales :

A la suite de la dégradation de la membrane basale les cellules endothéliales migrent dans les tissus environnants pouvant induire la formation des néovaisseaux, parallèlement les cellules gliales rétiniennes franchissent la limitante interne et forment à sa surface une fine membrane épirétinienne qui peut se détacher partiellement de la rétine, laissant d'autres cellules gliales reformer des couches cellulaires successives [61]. Ce plan de cellules gliales peut servir de surface d'adhésion et de migration pour les cellules endothéliales.

4-1-3 La prolifération des cellules endothéliales :

Elle pourrait être favorisée par la dégénérescence des péricytes qui apparaît précocement au cours de la rétinopathie diabétique, cette prolifération ne débute qu'après la rupture de la continuité de la paroi capillaire et la migration des cellules endothéliales. Les cellules endothéliales vasculaires synthétisent des facteurs de croissances nécessaires à leur multiplication. Avec l'accroissement de la population endothéliale, ces facteurs vont rapidement s'accumuler dans le milieu et stimuler de manière exponentielle le processus prolifératif selon un mode autocrine [62]

4-1-4 La constitution des néocapillaires :

La multiplication des cellules endothéliales est secondairement complétée par une organisation fibreuse de la paroi néoformée, par migration et prolifération des fibroblastes et des cellules gliales. Les cellules endothéliales s'entourent d'une membrane basale composée de collagène de type IV, de laminine et de protéoglycanes, qui au début laissent la paroi relativement perméable. C'est à ce stade que se produisent des hémorragies intravitréennes d'abondance variable [63].

Suite à cette néovascularisation des complications peuvent survenir, on en cite :

- L'hémorragie intra-vitréenne par saignement des néovaisseaux pré-réiniens et pré papillaires.
- Le décollement de la rétine dû à la traction exercée sur la rétine par du tissu fibreux de soutien des néovaisseaux (prolifération fibro-vasculaire) ; on parle de décollement de rétine par traction.
- La rubéose irienne qui est une néovascularisation qui intéresse l'iris.
- Le glaucome néovasculaire qui correspond à une prolifération néovasculaire dans l'angle irido-cornéen pouvant provoquer un blocage de l'écoulement de l'humeur aqueuse.

4-2 L'œdème maculaire :

C'est une accumulation de liquide dans la région maculaire, par diffusion des constituants plasmatiques, entraînant son épaissement.

Même si le mécanisme exact est toujours incertain, il est largement accepté que l'œdème maculaire résulte d'un dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne interne, qui permet de maintenir l'homéostasie de la rétine neurosensorielle en limitant la diffusion des protéines plasmatiques et des transudats, ou de la barrière hématorétinienne externe permettant en même temps aux électrolytes et aux molécules de gros poids moléculaires de traverser l'épithélium pigmentaire de la rétine vers la choroïde par un transport actif.[64]

Si l'intégrité de la barrière hématorétinienne interne ou externe est compromise, il y aura une accumulation de l'œdème au niveau de la rétine neurosensorielle et surtout au niveau de la fovéa. [65]

Bien que la physiopathologie de l'altération de la barrière hémato-rétinienne ne soit pas encore complètement comprise, on pense que le VEGF contribue au dysfonctionnement du mur capillaire [66]. Il s'agit d'un facteur de développement peptidique spécifique des cellules endothéliales qui augmentent la perméabilité vasculaire et jouent dans l'angiogenèse de l'iris et de la rétine en cas d'hypoxie [67,68].

III. L'ANGIOGENESE ET ROLES DU VEGF :

Contrairement à la vasculogénèse, qui est le mécanisme normal de formation des vaisseaux pendant la période embryonnaire, l'angiogénèse correspond à la formation de néovaisseaux à partir de cellules endothéliales normalement quiescentes.

Elle intervient en réponse à un déséquilibre entre facteurs de croissance et facteurs inhibiteurs, observé dans certaines situations physiologiques (ischémie tissulaire, réparation tissulaire) ou accompagnant certains processus pathologiques (tumoral, dégénératif ou inflammatoire). Ainsi, l'angiogénèse est bénéfique lorsqu'elle participe par exemple au remodelage cardiaque ou à la cicatrisation, mais elle est responsable des complications néovasculaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou à la rétinopathie diabétique.

Le processus de l'angiogénèse est complexe, comprenant une succession de plusieurs étapes qui sont :

- La vasodilatation des vaisseaux préexistants
- L'augmentation de la perméabilité vasculaire
- La dégradation de la matrice extracellulaire
- L'activation et prolifération des cellules endothéliales
- La différenciation, la maturation puis le remodelage des cellules endothéliales.

Au fil des progrès on a pu identifier et caractériser un grand nombre de facteurs de croissance, régulant la croissance et le métabolisme cellulaire et par conséquent jouent un rôle primordial dans les différentes étapes de l'angiogenèse.

1. L'epidermal growth factor EGF :

Au cours de la rétinopathie proliférative l'EGF qui est présent dans le plasma et les plaquettes pourrait agir en combinaison avec la thrombine dans les capillaires réiniens occlus en stimulant la prolifération endothéliale [69] et la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène. [70]

2. Le platelet-derived growth factor PDGF:

Le PDGF est une protéine d'un poids moléculaire de 30 a 17 kilo daltons, c'est le principal facteur de croissance présent dans le sérum, par sa puissante action mitogène et chimiotactique sur les fibroblastes, il joue un rôle important dans le développement des voiles fibreux qui accompagnent habituellement les néovaisseaux pré-réiniens. [71]

3. Les insulin-like growth factors IGF:

Les deux principaux représentants du groupe sont l'IGF-I ou somatomedine C et l'IGF II ou somatomedine A.

4. Le vascular endothélial growth factor V E G F :

Le VEGF, dont l'existence est suspectée depuis 1948 (facteur X de Michaelson), est en fait une famille de facteurs de croissance (A B C D E). [72]

Le principal régulateur de l'angiogenèse est le VEGF-A ; C'est une glycoprotéine homodimère de 46 DKa, dont il existe plusieurs formes (selon le nombre d'acides aminées) : 121 ; 145 ; 165 ; 183 ; 189 et 206. Le 121 et 165 sont les plus produites au niveau rétinien.

Tous les isoformes du VEGF-A, avec 165aa ou plus, possèdent deux domaines, l'un se liant au récepteur du VEGF (présent dans tous les isoformes), l'autre se liant à l'héparine (absent des isoformes moins de 165aa et des formes clivées). Il existe trois récepteurs du VEGF qui se situent à la surface des cellules endothéliales. Les rôles de VEGFR-1(ou flt-1) et VEGFR-3 sont encore mal connus ; Le VEGFR-2 est le principal médiateur de l'effet angiogénique par l'intermédiaire de l'activation d'un domaine tyrosine kinase intracellulaire. [73]

Par ailleurs, il ne faut pas oublier que le VEGF joue également un rôle dans la physiologie oculaire, ainsi dans l'œil sain l'épithélium pigmentaire contient une forte concentration de VEGF et de son récepteur.

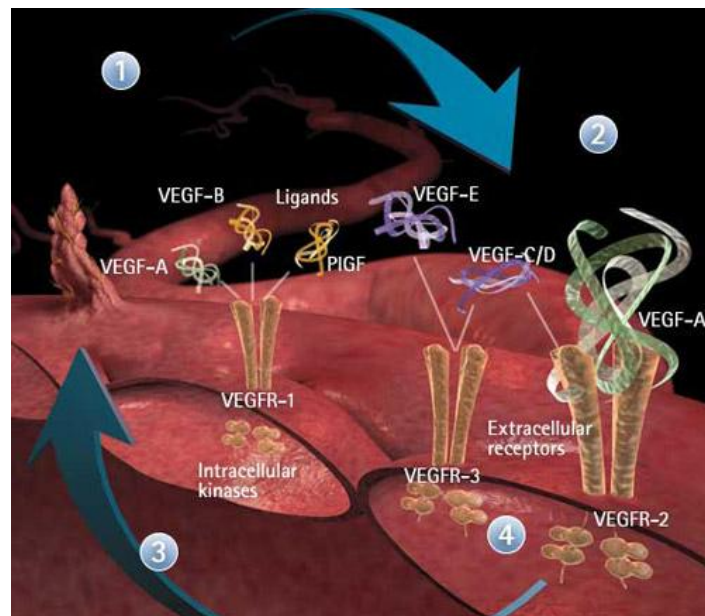


Figure n° 9 : l'Angiogenèse conséquence de la fixation du VEGF-A aux récepteurs R1 et R2

- 1 :** Activation de la production de VEGF en amont
- 2 :** Liaison de VEGF a son récepteur
- 3 :** VEGFR-2 est le principal médiateur de l'effet angiogénique
- 4 :** Autres variantes de VEGFR jouant un rôle secondaire de ce processus

4.1 Les rôles du VEGF sont :[74]

- Le développement embryologique de la vascularisation normale.
- Le maintien d'un flux sanguin suffisant.
- La trophicité pour la chorio-capillaire.
- Le maintien de la fenestration.
- La neuroprotection.

4.2 Les propriétés du VEGF :

Après sa fixation à son récepteur, le VEGF est : [75,76]

- ✱ Un inducteur de perméabilité vasculaire par :
 - Altération des cellules endothéliales
 - Fenestration et dissolution des jonctions étanches
- ✱ Un stimulateur de l'angiogenèse, processus complexe caractérisé par [77] :
 - La vasodilatation des vaisseaux préexistants.
 - L'augmentation de la perméabilité vasculaire.
 - La dégradation de la matrice extracellulaire.
 - L'activation et prolifération des cellules endothéliales.
 - La migration et constitution de colonnes.
 - La différenciation des cellules.
 - La maturation et le remodelage.

✱ Effets pro-inflammatoires [78]

En 1994 Aillo, Ferrara et al. ont décrit des taux élevés de VEGF dans plusieurs affections rétinienues.

Le développement de la rétinopathie diabétique est un processus multifactoriel. Les dommages rétiens sont actuellement reconnus comme étant le résultat d'une fuite vasculaire induite par plusieurs facteurs de croissance. [79]

L'hypersécrétion du VEGF est alors associée à la destruction de la barrière hématorétinienne, l'augmentation de la perméabilité vasculaire avec formation d'œdème maculaire, la stimulation des cellules endothéliales et la néovascularisation. [80]

Sur ce, l'inhibition pharmacologique du VEGF s'avère être un traitement prometteur de la rétinopathie diabétique et ses complications.

IV.L'EXPLORATION DE LA RETINE : [81,82]

1. examen du fond : [83]

1-1 Méthodes d'exploration :

On dispose de plusieurs techniques qui sont complémentaires :

✧ *L'ophtalmoscopie directe ou l'ophtalmoscope à image droite :*

C'est l'ophtalmoscopie de débrouillage, qui ne donne qu'un champ d'observation réduit et qui ne permet pas une vision du relief. Elle est peu utilisée par l'ophtalmologiste.

✧ *L'ophtalmoscopie indirecte ou ophtalmoscopie à image inversée :*

L'ophtalmoscopie à image inversée est réalisée à l'aide d'une lentille convergente tenue à la main par l'examineur, en utilisant comme source lumineuse un ophtalmoscope binoculaire fixé sur le front. Cette technique permet la vision du relief et un champ d'observation étendu.

✧ *La biomicroscopie du fond d'œil :*

Elle consiste à examiner le fond d'œil à l'aide de la lampe à fente en utilisant une lentille ou un verre de contact d'examen comme le verre à trois miroirs (*verre de Goldman*). Cette technique permet une analyse très fine des détails du fond d'œil.

1-2 Technique :

Un examen du fond d'œil dure entre deux minutes et demie à quatre minutes environ. Avant d'effectuer cet examen, il est nécessaire d'obtenir une dilatation de la pupille en instillant dans chaque œil, un collyre appelé mydriatique.

1-3 L'aspect du fond d'œil normal :

✧ *L'examen du pôle postérieur :*

Il comprend trois éléments fondamentaux : la papille, les vaisseaux rétiniens et la macula.

La *papille*, qui correspond à la réunion des fibres optiques, est un disque clair à bords nets, présentant une excavation physiologique au fond de laquelle apparaissent l'artère et la veine centrales de la rétine.

Ces vaisseaux vont se diviser pour vasculariser la surface rétinienne. Les branches veineuses sont plus sombres, plus larges et plus sinueuses que les branches artérielles dont elles suivent grossièrement le trajet. Située à proximité et en dehors de la papille se trouve la *macula* (= *fovéa*), centrée par une zone avasculaire apparaissant plus sombre, la *fovéola*.

✧ *L'examen de la rétine périphérique (partie la plus antérieure de la rétine) :*

Il n'est réalisé que dans des circonstances particulières, telles que la suspicion d'un décollement de rétine ou la recherche de lésions favorisant sa survenue ; la périphérie rétinienne ne peut être examinée que par l'ophtalmoscopie indirecte ou la biomicroscopie.

1-4 Aspect du fond d'œil lors de la rétinopathie diabétique

L'examen bio-microscopique permet d'affirmer la présence d'une rétinopathie diabétique et de préciser sa sévérité :

Les micro-anévrismes réiniens sont les premiers signes ophtalmoscopiques de la rétinopathie diabétique. Ils apparaissent sous forme de points rouges de petites tailles.

Les hémorragies réiniennes punctiformes ont un aspect analogue et sont parfois difficiles à distinguer des microanévrismes. (Figure n°10)

Les nodules cotonneux sont des lésions blanches superficielles et de petites tailles. Ils correspondent à l'accumulation de matériels axoplasmiques dans les fibres optiques, ils traduisent l'occlusion des artérioles pré-capillaires réiniennes.

Les exsudats sont des accumulations de lipoprotéines dans l'épaisseur de la rétine, ils apparaissent sous forme de dépôt jaune et sont habituellement disposés en couronne autour des anomalies microvasculaires. Lorsqu'ils sont très nombreux, les exsudats ont tendance à s'accumuler dans la macula et à réaliser un placard exsudatif centromédullaire de mauvais pronostic visuel. (figure n°10)

Au niveau de la macula, l'examen clinique recherche un épaissement rétinien témoin d'un œdème maculaire. Lorsque celui-ci est important, il prend un aspect d'œdème maculaire cystoïde (OMC) qui se traduit biomicroscopiquement par un épaissement de la rétine maculaire auquel s'ajoute un aspect de microkystes intrarétiniens.

- **Les néovaisseaux prérétiniens et prépapillaires** témoignent d'une rétinopathie diabétique proliférante. Ils apparaissent sous forme d'un lacis vasculaire à la surface de la rétine ou de la papille. Les néovaisseaux prérétiniens se développent à la limite postérieure des territoires ischémiques. On doit préciser leur taille, leur nombre et leur siège (figure 12).

D'autres signes, évocateurs d'ischémie rétinienne sévère :

- Des hémorragies intrarétiniennes « **en taches** », de plus grande taille que les hémorragies ponctiformes.
- Des anomalies veineuses à type de dilatations veineuses irrégulières « **En chapelet** » ou de boucles veineuses. (Figure n°11)
- Des anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) qui sont des dilatations et des télangiectasies vasculaires développées en périphérie des territoires ischémiques et qui seraient des néovaisseaux intrarétiniens.

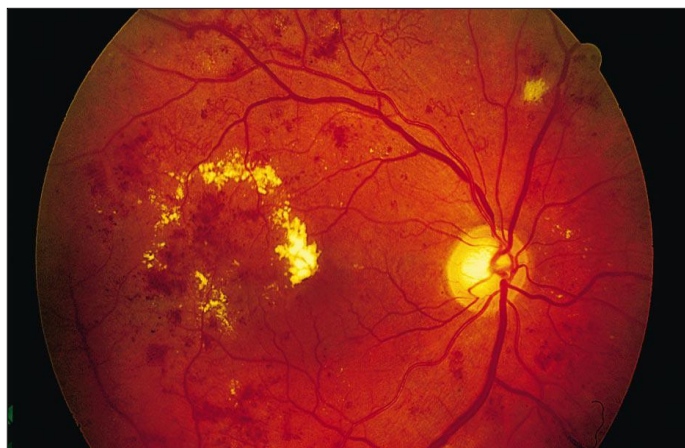


Figure n° 10 : Photo du fond d'OD montrant une rétinopathie circinée : de multiples hémorragies, et surtout des exsudats en couronne sont notés.

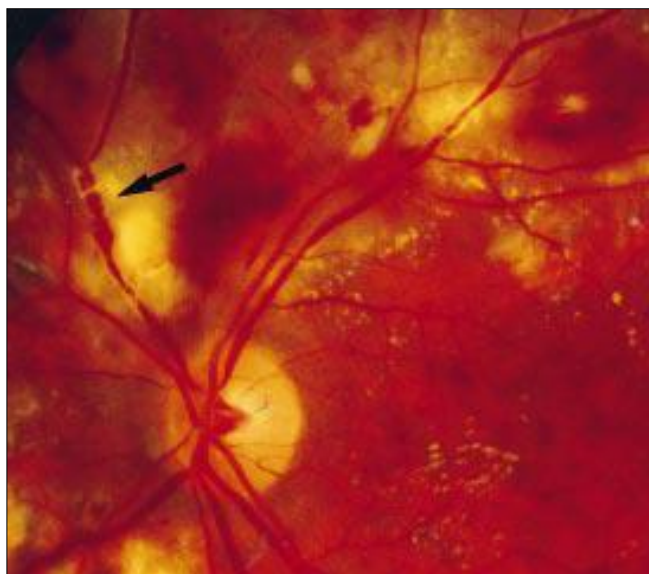


Figure n° 11 : Photo du fond montrant une rétinopathie diabétique non proliférante sévère (ou préproliférante).

→ : Veines moniliformes ou en « chapelet » .

1-5 La classification de la rétinopathie diabétique :

Effectuer une classification de la rétinopathie diabétique est primordial car c'est ce qui va permettre d'établir un fil de conduite pour le suivi et le traitement du patient.

Il existe de nombreuses classifications, dont la plus consensuelle est la classification de l'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Elle est basée sur différents signes découverts au fond d'œil et leurs étendus : microanévrismes, hémorragies rétiniennes, anomalies microvasculaires intrarétiniennes, anomalies veineuses, nodules cotonneux, exsudats durs, épaissement rétinien et proliférations néovasculaires.

1-5-1 Classification de la rétinopathie diabétique d'après l'EDTRS :

Pas de RD	
RD non proliférante minime ◀	● Petit nombre de microanévrismes, d'hémorragies Rétiniennes ponctiformes. ● En angiographie : microocclusions capillaires et diffusions intrarétiniennes localisées. ● Microanévrismes et/ou hémorragies en flammèches ou Ponctueux nombreux. ● Nodules cotonneux. ● AMIR peu nombreuses (dans un quadrant de la périphérie rétinienne).
RD non proliférante modérée ◀	● Anomalies veineuses (dans moins de 2 quadrants de la périphérie rétinienne). ● Hémorragies intrarétiniennes en taches (dans moins de 4 quadrants de la périphérie rétinienne). ● Territoires d'ischémie rétinienne localisée, de petite taille , peu ou assez nombreux en périphérie et /ou au pole postérieur en angiographie. Sa définition est stricte et correspond à un des trois critères suivants : ● Hémorragies rétiniennes en tache dans le quadrant de la périphérie rétinienne.
RD non proliférante sévère ◀ (Correspond à un stade à haut risque d'évolution de la Néovascularisation.)	● Et /ou anomalies veineuses en chapelets dans 2 quadrants ● Et/ou AMIR nombreuses dans un quadrant. ● Vastes territoires d'ischémie rétinienne périphérique en angiographie.
RD proliférante débutante ◀	● Néovaisseaux préretiniens de petite taille (<1/2 surface Papillaire) dans 1 ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne.
RD proliférante modérée ◀	● Néovaisseaux préretiniens de plus grande taille ($\geq 1/2$ surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants. ● Et /ou néovaisseaux prépapillaires de petite taille (< 1/3-1/4 surface papillaire).
RD proliférante sévère ◀	● Néovaisseaux prépapillaires de grande taille ($\geq 1/3$-1/4 surface papillaire).

1-5-2 Classification de la maculopathie diabétique d'après l'EDTRS :

- | | | |
|--------------------------------|----------|--|
| Maculopathie œdémateuse | ◀ | <ul style="list-style-type: none">• Œdème maculaire (épaississement rétinien maculaire)<ul style="list-style-type: none">Localisé entouré d'exsudat.• Œdème maculaire diffus de la région centrale :<ul style="list-style-type: none">- Œdème maculaire non cystoïde.- Œdème maculaire cystoïde. |
| Maculopathie ischémique | ◀ | <ul style="list-style-type: none">• Occlusion étendue des capillaires maculaires. |

2. L'angiographie à la fluorescéine : [84]

Cet examen permet une analyse précise des anomalies circulatoires de la rétine.

Différentes photographies du fond d'œil sont réalisées, d'abord sans préparation puis après injection intraveineuse d'un colorant fluorescent (fluorescéine ou vert d'indocyanine) en général au pli du coude.

Le colorant est transporté par le courant sanguin dans le réseau artériel et veineux de la rétine, ainsi mieux mis en évidence. C'est donc un moyen irremplaçable pour connaître l'état des vaisseaux du fond d'œil et principalement de la rétine.

L'angiographie est indiquée pour :

- Etudier l'état vasculaire de la rétine.
- Guider un traitement, notamment quand une photocoagulation est envisagée.

Cet examen est réalisé en ambulatoire après dilatation pupulaire.

Des clichés du fond d'œil sont pris à cadence rapprochée pendant au moins 5 à 10 min et plus parfois. Ils permettent de mettre en image le colorant lors de son passage à travers l'œil. Souvent les images sont prises à l'aide d'une caméra digitalisée ce qui permet au médecin une interprétation immédiate des résultats de l'examen, dans la majorité des cas l'examen est bien toléré.

Des effets indésirables sans gravité sont à signaler :

- Le passage de la fluorescéine dans l'ensemble de l'organisme provoque une coloration jaune brunâtre de la peau, du blanc de l'œil et des muqueuses. Elle survient quelques minutes après injection et disparaît complètement au bout de 6 heures. La fluorescéine est éliminée par le rein et par le foie. Les urines prennent également une coloration jaune brunâtre pendant environ 24 heures. Les selles seront colorées avec le vert d'indocyanine.
- Après injection intraveineuse de fluorescéine, on peut observer surtout des vertiges, des nausées voire des vomissements apparaissent 30 à 120 secondes après l'injection et disparaissent le plus souvent en quelques dizaines de secondes.

- Un malaise peut survenir et disparaîtra rapidement en position allongée.
- Des réactions anaphylactiques peuvent survenir. Elles peuvent aller du prurit en passant par l'urticaire et le bronchospasme, jusqu'au choc allergique constitué. Elles sont très rare (< à 1% des cas) et imprévisibles.

Ces complications peuvent se produire au cours de l'examen ou peu de temps après. Aussi, il est demandé de patienter environ 30 minutes en salle d'attente, après la fin de l'angiographie, avant de repartir. [85]

Dans la rétinopathie diabétique, on peut observer :

➤ **Aux stades initiaux :**

- Des dilatations capillaires.
- Des diffusions de fluorescéine à travers la paroi des capillaires traduisant l'hyperperméabilité capillaire.
- Des microanévrismes souvent plus nombreux qu'à l'examen du fond d'œil.
- Des micro-occlusions capillaires.

➤ **Aux stades plus avancés :**

- L'ischémie rétinienne qui apparaît sous forme de larges plages grises hypo fluorescentes.
- Les néovaisseaux prérétiniens et prépapillaires se traduisent par une hyper fluorescence précoce et une diffusion très intense de la fluorescéine. (Figure n° 12)

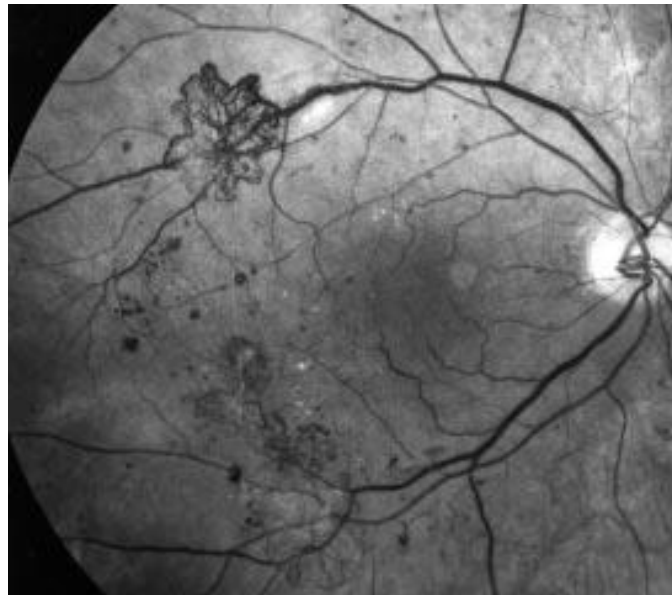


Figure n° 12 : Cliché d'angiographie à la fluorescéine montrant une rétinopathie diabétique proliférante modérée avec un réseau de néovaisseaux prérétiniens de grande taille sans néovaisseaux prépapillaires associés.

➤ **Au niveau de la macula :**

L'angiographie permet de visualiser l'**œdème maculaire non cystoïde**, par une diffusion de la fluorescéine à partir des capillaires maculaires dans le tissu rétinien (figure n° 12). L'**œdème maculaire cystoïde** se traduit par une diffusion de la fluorescéine à partir des capillaires maculaires puis, sur les clichés tardifs, par une accumulation du colorant dans les logettes microkystiques intrarétiniennes (figure n°13).

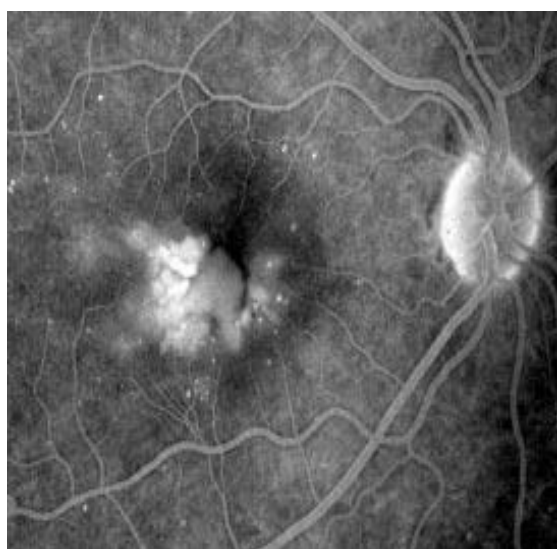


Figure n°13 : cliché d'angiographie à la fluorescéine d'OD montrant la diffusion maculaire non cystoïde.

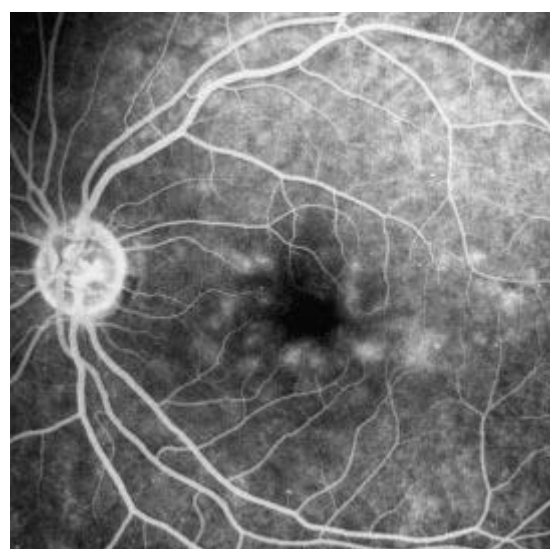


Figure n°14 : cliché d'angiographie à la fluorescéine montrant l'œdème maculaire cystoïde avec logette centrale.

Actuellement, il y a une tendance à freiner la demande d'angiographie à la fluorescéine pour l'exploration rétinienne en général, et pour la rétinopathie diabétique en particulier.

Une des principales raisons qui explique cela est le développement d'autres outils d'examen, plus performants et moins invasifs :

- Les rétinographes non mydriatiques, aussi bien utilisés pour le dépistage que pour la surveillance de la rétinopathie diabétique.
- La tomographie en cohérence optique (optical coherence tomography ou OCT)
- RTA ou *retinal thickness analyzer*, similaire à l'OCT mais fonctionne sur un mode différent.

3. La tomographie en cohérence optique (O C T) :

L'OCT a été décrite en premier par Huang et al [86]. Depuis, il y a eu d'énormes progrès de développement de cette technologie. Il s'agit d'une technique diagnostic pour des images de haute résolution des tissus oculaires [87]. Elle ne nécessite pas, contrairement à l'échographie, de contact direct avec le tissu visualisé, ce qui demeure encore plus confortable pour les patients et minimise le risque d'infection [88].

Le dépistage d'un œdème infraclinique, la surveillance d'un œdème constitué et surtout la surveillance après traitement de l'œdème ont été révolutionnés par l'OCT qui utilise un principe de balayage du fond d'œil par un spot lumineux, réfléchi à la lumière d'un échographe, ce qui permet d'obtenir de véritables coupes histologiques.

L'OCT permet de calculer l'épaisseur rétinienne en mesurant la distance entre les limites antérieures et postérieures les plus réfléchives de la rétine. La limite antérieure correspond à la membrane interne qui est très bien définie du fait de la différence de contraste entre le vitré (non réfléchif) et la rétine. [89]

Dans l'œdème maculaire, l'OCT montre une augmentation de l'épaisseur rétinienne avec la présence de zones d'yporeflectivité surtout au niveau des couches externes de la rétine et la perte de la dépression fovéolaire. (Figure n° 15).

Les exsudats sont détectés comme sorte de spot de haute réflectivité derrière lesquels on trouve des surfaces de faible réflectivité, ils prédominent au niveau des couches externes de la rétine.

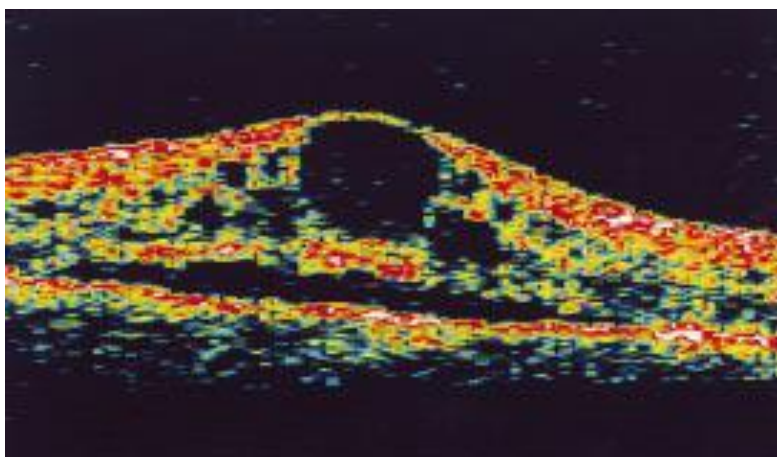


Figure n° 15 : Œdème maculaire cystoïde en coupe par tomographie en cohérence optique. Très important épaissement rétinien maculaire avec volumineuse logette centrale.

VI. ASPECTS THERAPEUTIQUES :

1. Contrôle des facteurs systémiques :

Le traitement de rétinopathie diabétique est tout d'abord préventif, notamment avec :

1-1 L'équilibre strict de la glycémie :

L' HbA1c doit être $< 7\%$ [90]. La DCCT a démontré que l'administration intensive d'insuline, retarde l'apparition et la progression de la rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type 1. Dans le premier groupe d'étude (de prévention primaire : pas de rétinopathie au départ), la thérapie intensive a réduit le risque de développement de rétinopathie de 76% en comparaison avec la thérapie conventionnelle. Dans le second groupe d'étude (de prévention secondaire), le traitement intensif a retardé la progression de la rétinopathie de 54%. [91]

L'UKPDS a révélé que le contrôle étroit de la glycémie chez les patients de type 2 permet de réduire la rétinopathie et surtout les complications micro vasculaires de 25%. [92]

1-2 L'équilibre de la pression artérielle :

Dans les études du WESDR [92], l'incidence de l'hypertension chez les patients diabétiques de type 1 est de 25,9% après 10ans d'évolution.

Dans l'étude de l'UKPDS [93], 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 43% le risque d'évolution de la rétinopathie après 7 ans et de 47% la baisse de l'acuité visuelle après 9ans [94].

La rétinopathie diabétique progresse plus lentement avec un contrôle étroit de la pression artérielle [95].

1-3 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 insulines. Tandis que l'EDTRS a suggéré que les patients qui présentent une élévation du cholestérol total ou de LDL avaient le même risque de faire des exsudats que les patients ayant des valeurs normales. [96]

2. Traitement de la rétinopathie Diabétique au laser

2-1 Traitement de la rétinopathie diabétique proliférante :

La photocoagulation panrétinienne (PPR) est le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante. Son efficacité a été démontrée par une étude prospective randomisée aux USA la DRS (*Diabetic Retinopathy Study*) et qui a montré que la PPR permettait de réduire considérablement le risque de cécité lié à la rétinopathie diabétique proliférante.

La PPR consiste en une coagulation étendue de toute la surface rétinienne située entre l'arc des vaisseaux temporaux et l'équateur. Elle est réalisée en ambulatoire sous anesthésie de contact. Le laser à argon (bleu –vert ou vert) est le plus souvent utilisé ; le laser krypton peut être utile en cas de trouble des milieux oculaires (cataracte modérée, vitré hémorragique).

2-1-1 Les indications de la PPR au laser :

La photocoagulation panrétinienne est indiquée dans tous les cas de rétinopathie diabétique proliférante avec présence de néovaisseaux prépapillaires ou d'hémorragie pré-rétinienne ou intra-vitréenne. Elle est indiquée aussi, mais peut être réalisée plus lentement, dès la découverte de néovaisseaux prérétiniens isolés. [97]

La photo coagulation panrétinienne sera réalisée en plusieurs séances, dont l'espacement dépend de la sévérité de la rétinopathie diabétique proliférante. Par exemple, le traitement devra être terminé en 1 à 2 mois, en cas de rétinopathie diabétique proliférante associée à des facteurs de "haut risque" (néovaisseaux pré-papillaires étendus et/ou néovaisseaux pré-rétiniens ou pré-papillaires associés à une hémorragie pré-rétinienne ou intra-vitréenne) ou en cas de rubéose irienne; par contre, pour des néovaisseaux prérétiniens isolés, la photocoagulation peut être menée à raison d'une séance par mois ou tous les deux mois s'étalant sur 6 mois à un an.

L'ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*), a mené une étude prospective randomisée aux USA, et a montré qu'un traitement précoce par la photocoagulation panrétinienne d'une rétinopathie diabétique préproliférante ou d'une rétinopathie diabétique proliférante débutante ne réduisait que faiblement l'incidence de la perte de vision par rapport à un traitement réalisé à des stades plus avancés.

Néanmoins, une photocoagulation des territoires ischémiques peut être indiquée au stade de rétinopathie diabétique préproliférante, à titre préventif en particulier :

- En cas de grossesse.
- En cas d'équilibration rapide de la glycémie par un traitement hypoglycémiant intensif.
- Avant ou après la chirurgie de la cataracte.
- Chez un patient dont le suivi sera difficile.
- Lorsqu'il existe une néovascularisation de l'autre œil, ou en cas de rétinopathie diabétique préproliférante bilatérale.

La photocoagulation doit alors être menée suffisamment lentement pour minimiser les effets secondaires de la photocoagulation panrétinienne, notamment l'œdème maculaire.

2-2 Le traitement de la maculopathie diabétique: [98, 99, 100]

Le traitement de l'œdème maculaire repose sur deux volets :

- L'équilibration des facteurs généraux : la glycémie, la tension artérielle et la lipidémie.
- La photocoagulation au laser associée ou non au traitement médical (les injections intravitréennes ou sous ténoniennes de la Triamcinolone), ou chirurgical.

2- 3 Les inconvénients du traitement au laser :

Toute brûlure cause une destruction de l'épithélium pigmentaire rétinien et au dessus de tout une perte des photorécepteurs. Si on applique le laser deux fois sur la même région (cas de microanévrismes), les dommages causés semblent s'accumuler.

L'étude histopathologique des yeux traités par laser, montre une prolifération fibreuse émanant des cicatrices de laser. Ces membranes fibreuses peuvent causer un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire et de la perte de la fonction visuelle.

Une néovascularisation choroïdienne peut aussi apparaître après le traitement par laser du pôle postérieur, surtout chez les patients ayant des brûlures d'intensité élevée près de la fovéa. Le pronostic visuel de ces patients est très pauvre. [101]

D'autres complications iatrogènes peuvent survenir, malgré l'utilisation judicieuse et appropriée de la photocoagulation, telles que les brûlures de la fovéa, de la cornée, de l'iris ou du cristallin. La rupture de la membrane de Bruch résultant d'une densité d'énergie trop élevée peut entraîner une hémorragie ou une néovascularisation choroïdienne, une prolifération fibreuse, un étirement de la rétine, une hémorragie du vitré et des membrane pré-rétinienne. [102]

3. Traitement chirurgical : [103, 104]

Le traitement chirurgical de la rétinopathie diabétique se résume à la vitrécomie qui comporte habituellement la dissection de la prolifération fibrovasculaire; dans les cas difficiles, la dissection bimanuelle permet l'ablation complète de la prolifération tout en minimisant le risque de déhiscence iatrogène ; elle est facilitée par le progrès récent des instruments couplés à une endo-illumination.

Les indications classiques de la chirurgie sont au nombre de trois :

- L'hémorragie intravitréenne persistante empêchant la réalisation d'une PPR efficace. la chirurgie est réalisée dans un délai de 6 semaines à 3mois après le début de l'hémorragie.
- Le décollement de la rétine par traction décollant la macula.
- le décollement mixte rhégmato-gène (c'est à dire par déchirure rétinienne) associé à un décollement par traction.

Les résultats visuels postopératoires sont habituellement satisfaisants après la chirurgie pour l'hémorragie du vitré, alors qu'ils sont souvent plus décevants pour le décollement de la rétine, des altérations maculaires ischémiques et atrophiques étant souvent présents.

4 .Traitement pharmacologique :

4-1 Voies générales :

4-1-1 Les inhibiteurs de la protéine kinase C β : [105]

L'hyperglycémie chronique entraîne l'activation de la protéine kinase C β (via la voie du diacylglycerol), qui est un régulateur de la perméabilité cellulaire endothéliale et un stimulant de l'expression du VEGF. Ainsi la protéine kinase C β (PKC β) agit sur deux composants de l'atteinte rétinienne diabétique : l'œdème maculaire et la prolifération néovasculaire.

Il existe deux molécules anti-PKC par voie orale :

➤ **Une molécule non-spécifique :**

La PKC412 (Novartis) qui inhibe aussi bien tous 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 cytolyse hépatique), nécessitant l'arrêt du traitement chez 22 % des patients.

➤ **Une molécule spécifique :**

La ruboxistaurine qui est spécifique de la PKC- β , elle est très bien tolérée. Son efficacité a été démontrée à la dose de 32 mg/j, chez les patients atteints de la rétinopathie diabétique non proliférante sévère.

En revanche, il n'a été noté aucun effet sur la progression de la rétinopathie diabétique. Cela est sans doute dû au fait que :

- L'activation de la PKC β intervient tôt dans le diabète, avant même l'apparition de la rétinopathie, en effet les modifications structurales et biochimiques rétiniennes étaient au delà de la possibilité d'action d'une inhibition de la PKC- β .
- L'activité antiproliférative de la RBX est moindre que son activité anti-perméabilité. Elle a été testée dans une étude prospective qui a démontré son efficacité en matière d'amélioration de l'acuité visuelle surtout chez des patients qui présentent une rétinopathie avec épaississement maculaire central.

4-1-2 Les inhibiteurs de l'aldose réductase : [106]

Des études animales ont montré que l'administration des inhibiteurs de l'aldose réductase au début de la maladie diabétique, permet la prévention de la rétinopathie diabétique. Cependant des études chez l'homme utilisant le sorbinil à court terme et à long terme ont donné des résultats non reproductibles et inefficaces ; peut être parce que les médicaments utilisés étaient spirosuccinamide / hydantoins et l'acide carboxylique ont des problèmes d'activité et de sécurité.

Un nouveau médicament, l'ARI-809, a été utilisé dans les études animales et a été très efficace pour prévenir et/ou inverser les anomalies neurogliales rétiniennes chez le rat diabétique. Toutefois, des travaux supplémentaires sont encore nécessaires pour examiner son effet thérapeutique à long terme sur les lésions vasculaires rétiniennes, y compris les capillaires acellulaires, induits par le diabète.

4-1-3 La Benfotiamine : [107]

La Benfotiamine est un dérivé liposoluble de la vitamine B1 ou de la thiamine. Elle est utilisée avec succès en Allemagne depuis plus d'une décennie dans le traitement des neuropathies diabétiques sans qu'aucun effet secondaire n'ait été rapporté.

En effet, des études montrent qu'elle inhibe la formation intracellulaire des produits de glycation avancés, responsables des complications du diabète ainsi que d'autres pathologies : vieillissement, neuropathie tel que le sciatique.

On pense que la Benfotiamine renforce chez l'homme l'activité de l'enzyme transkétolase qui convertit de dangereux métabolites du glucose (glycéraldéhydes-3-phosphate et le fructose-6-phosphate) en des substances inoffensives (pentose-5-phosphate), prévenant ainsi les lésions susceptibles d'endommager les cellules endothéliales tapissant les petites artères et capillaires de la rétine.

4-1-4 Les antiagrégants plaquettaires : [108,109]

Deux études ont montré l'effet bénéfique des antiagrégants plaquettaires

(**Ticlopidine** et **aspirine** à 1g par jour) pour ralentir l'augmentation du nombre des microanévrismes. L'effet de la ticlopidine n'étant observé que chez les diabétiques insulino-dépendants.

En revanche, l'ETDRS n'a pas prouvé l'efficacité de l'aspirine (à 650 mg par jour) sur l'évolution de la rétinopathie diabétique ; mais en même temps aucun effet délétère de l'aspirine n'a été observé.

4-2 La voie locale :

4-2-1 Les corticoïdes :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou corticostéroïdes agissent sur plusieurs cofacteurs de l'inflammation :

- Ils inhibent la phospholipase A2, enzyme haut située dans la chaîne inflammatoire, diminuant ainsi la synthèse des prostaglandines mais des leucotriènes aussi [110],
- Ils diminuent les taux d'autres médiateurs de l'inflammation (les interleukines 5, 6, 8), le tumor necrosis factor (ou TNF), l'interféron γ [111],
- Ils ont une action anti-VEGF, anti-Stromal Derived Factor [112].
- Ils posséderaient en outre une activité vasoconstrictive [113].

Leur efficacité (associée aux AINS) a été démontrée de manière prospective par Heier et al. [114].

Les voies locales comprennent l'injection sous-ténonienne et l'injection intra-vitréenne. Sans rentrer dans une revue exhaustive de la littérature, la voie sous-ténonienne reste quand même d'efficacité moindre, sans doute en raison de l'imprécision de la localisation du produit après injection [115] et d'une moindre concentration intra-oculaire.

4-2-2 Les anti VEGF :

L'une des molécules clés de l'angiogenèse est le «*vascular endothelial growth factor*» (VEGF), dont la production augmente en réponse à une hypoxie. Sa liaison avec les récepteurs du VEGF localisés sur les cellules endothéliales induit **le bourgeonnement de nouveaux vaisseaux** par l'intermédiaire d'une activation de la tyrosine kinase et d'une cascade de signaux intracellulaires. [116]

Ainsi, l'inhibition du VEGF apparaît comme stratégie possible pour traiter la rétinopathie diabétique et ses complications. Pour cela, plusieurs stratégies sont envisageables : diminuer sa fabrication, empêcher sa fixation sur leur récepteur ou enfin empêcher la fabrication des récepteurs. [117]

Tous les anti-VEGF utilisés actuellement, agissent par le même mécanisme ; ils se lient au VEGF circulant dans le sang, inhibant ainsi sa liaison avec son récepteur spécifique. Aboutissant par la suite à une régression des vaisseaux sanguins encore immatures. [118]

(Ce chapitre sera développé ultérieurement).

Matériel et méthodes



Dans notre travail, nous rapportons 6 observations cliniques :

Il s'agit de patients (3 femmes et 2 hommes) atteints de rétinopathie diabétique proliférante et chacun d'eux présente une des complications suivantes :

- L'œdème maculaire résistant aux traitements conventionnels (la panphotocoagulation rétinienne au laser, la grille maculaire et les injections sous ténonienne de la Triamcinolone).
- La néovascularisation irienne et le glaucome néovasculaire.
- L'hémorragie intravitréenne sans panphotocoagulation rétinienne au laser préalable.
- La rétinopathie diabétique proliférante floride.
- L'hémorragie intravitréenne ou le décollement de la rétine nécessitant la vitrectomie.

L'âge des patients est compris entre 25 ans et 65 ans (moyenne d'âge de 45 ans), la durée du diabète est de 12 à 20 ans (moyenne de 16 ans).

Le diabète est mal équilibré chez tous les patients avec une HbA1c supérieur à 8%. Par ailleurs 3 cas ont une histoire d'hypertension artérielle mal équilibrée.

Tous les patients ont reçu une injection intravitréenne de 1,25 mg de Bévacizumab (Avastin).

Après avoir informé les patients du but de ce traitement et des possibles résultats, le consentement a été obtenu de tous avant l'intervention.

Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique avant et après le traitement, la mesure de l'acuité visuelle et de la tension oculaire, l'angiographie à la fluorescéine a été utilisée pour définir le degré de la rétinopathie et confirmer la présence de l'œdème maculaire, l'échographie est réalisée chez un seul patient.

➤ **Les critères d'inclusion :**

- Les patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante.
- La tension artérielle doit être équilibrée, on peut tolérer jusqu'à 160/80 mmHg.
- Un bon équilibre de la tension oculaire.

➤ **Les critères d'exclusion :**

- Des patients présentant une affection rétinienne ou atteinte nerveuse autre que la rétinopathie diabétique.
- Le Détachement rétinien, sauf si une chirurgie endoculaire est prévue dans la semaine.
- Une maladie thromboembolique récente.
- L'utilisation des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires tel que l'aspirine.
- Une thrombopénie sévère pouvant constituer un facteur de risque de saignement intraoculaire.
- La constatation avant l'injection intravitréenne d'une conjonctivite ou d'une blépharite infectieuse évolutive contre indiquant le geste.

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.
- De la Bétadine (povidone iodine).
- Une seringue (de 1 cc et une aiguille 30 G) contenant 1,25mg du Bevacizumab.
- Un blépharostat.
- Une pince de paufigue.

II. METHODE D'INJECTION :

Dans une salle propre et aménagée, on place le patient en position demi assise ou en préférable en décubitus dorsal. Puis on procède à l'instillation d'anesthésique local avec désinfection à la Bétadine de l'œil, des culs de sac conjonctivaux et de la peau autour de l'œil.

Après la mise en place d'un blépharostat, l'injection intravitréenne se fera à la pars plana dans le quadrant inféro-temporal entre 3,5 et 4 mm du limbe, après repérage avec un compas. Elle peut aussi être faite en temporal supérieur.

Une pince à griffe peut être utilisée pour limiter les mouvements oculaires, puis il convient d'introduire l'aiguille à travers la conjonctive et la sclère, perpendiculairement à la paroi, en direction du centre du globe. Figure 16

L'injection du Bevacizumab sera lente, puis l'aiguille sera retirée après quelques secondes. Il convient ensuite d'appliquer un coton-tige stérile au point d'injection pendant environ 10 secondes afin d'éviter le reflux du principe actif.



Figure n° 16 : Champ collant et blépharostat en place, après instillation de povidone iodine, injection intravitréenne en temporal inférieur

➤ **Dans le post-IVT immédiat :**

Il est conseillé d'instiller 2 gouttes d'antibiotique au site d'injection, suivi d'un traitement en collyre associant un antibiotique et un anti inflammatoire n'excédant pas 72 heures.

Il faut vérifier systématiquement la conservation de la perception de la lumière dans l'œil injecté.

L'examen du fond d'œil permettra de visualiser le nerf optique afin de s'assurer de la repérfusion de l'artère centrale de la rétine, de tenter de voir l'agent injecté dans le vitré et enfin de vérifier l'absence d'un décollement de rétine ou d'hémorragie intravitréenne.

La pression intraoculaire peut être mesurée et éventuellement traitée par voie locale ou générale jusqu'à ce qu'elle soit inférieure à 30 mmHg.

➤ **La surveillance après l'IVT :**

En l'absence d'incident lors de l'injection, aucune précaution particulière n'est préconisée, un pansement n'est pas nécessaire. La position demi-assise peut être recommandée durant les premières heures suivant l'injection.

Il convient d'informer le patient et le personnel médical, des signes et des symptômes des complications possibles nécessitant une prise en charge en urgence (endophtalmie, décollement de rétine).

Le patient peut repartir, si possible accompagné, 30 à 60 minutes après l'injection, lorsque le risque d'occlusion de l'artère centrale de la rétine est écarté.

Les observations



Observation 1 :

Il s'agit de Mme R.M âgée de 41ans, diabétique depuis 1997 sous insuline mal équilibrée avec un HbA1c à 12% ; n'ayant jamais consulté en ophtalmologie auparavant.

Motif de consultation : baisse brutale de l'acuité visuelle au niveau de l'œil gauche et myodésopysie au niveau de l'œil droit.

L'examen ophtalmologique avant l'injection montre :

➤ **La mesure de l'acuité visuelle :**

- **L'œil droit :** elle voit les mouvements des doigts MDD.
- **L'œil gauche :** 9/10 de loin, parineau 2.

➤ **L'examen du segment antérieur objective :**

- Une suspicion de rubéose irienne au niveau des deux yeux.
- L'angle irido-cornéen ouvert.

➤ **La mesure de la tension oculaire :**

- Est normale

➤ **L'examen du fond d'œil montre :**

- **Au niveau de l'œil droit :** Présence d'une hémorragie intravitréenne importante Figure n°=17
- **Au niveau de l'œil gauche :** Présence de rétinopathie diabétique proliférante sévère avec hémorragie intravitréenne minime. Figure n°= 18

➤ **L'angiographie à la fluorescéine :**

Elle montre au niveau de :

- **L'œil droit :** Une rétinopathie diabétique proliférante avancée compliquée de rubéose irienne avec présence d'hémorragie obscurcissant le fond d'œil mais malgré cela la néovascularisation prépapillaires reste visible. Figure n°19
- **L'œil gauche :** Une rétinopathie diabétique proliférante à haut risque avec présence de rubéose irienne. Figure n° 20

Traitement :

Nous avons injecté 1,25mg de Bévacicumab en intravitréen au niveau de l'œil droit, puis une semaine après au niveau de l'œil gauche.

La résorption de l'hémorragie intravitréenne a été observée un mois après l'injection du Bévacicumab permettant ainsi la réalisation de la PPR au laser au niveau de l'œil droit. Quant à l'œil gauche une PPR au laser a été débutée en urgence (figures n° 21,23).

L'examen ophtalmologique de contrôle après 3 mois a montré :

➤ **La mesure de l'acuité visuelle :**

- **Au niveau de l'œil droit : 9/10**
- **Au niveau de l'œil gauche : 8/10**

➤ **L'examen du fond d'œil :**

Il objective une régression totale de la rubéose irienne au niveau des 2 yeux.

➤ **La mesure de la tension oculaire :**

Est normale.

➤ **L'examen du fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine montrent :**

Au niveau des deux yeux une disparition de la rubéose irienne, une régression de la néovascularisation préretinienne et prépapillaire et une résorption de l'hémorragie intravitréenne. (Figure n°25).

**L'examen du fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine réalisés
avant l'injection du Bevacizumab :**

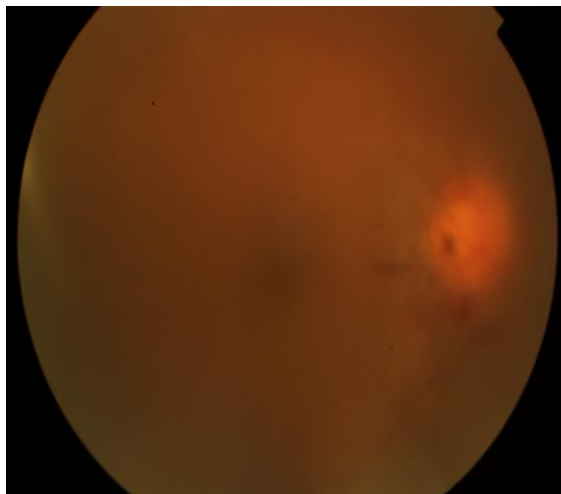


Figure n°17 : Photo couleur du fond d'OD montrant une hémorragie intrarétiniennes importante obscurcissant le fond d'œil.



Figure n° 18 : Photo couleur du fond d'OG montrant la néovascularisation prépapillaire,

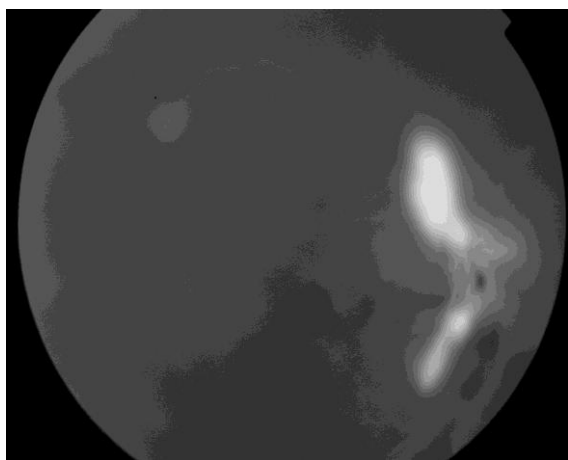


Figure n°19 : Cliché d'angiographie à la fluorescéine d'OD montrant une néovascularisation prépapillaire

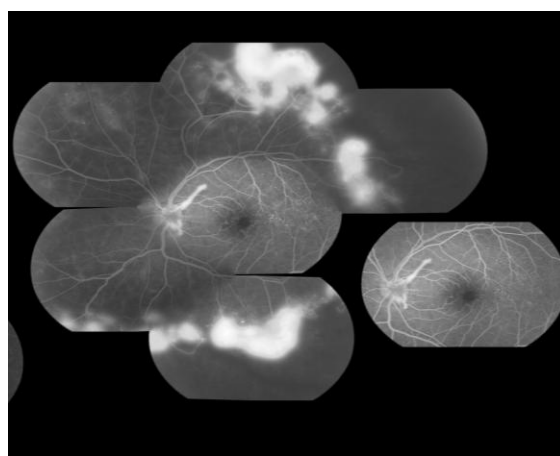


Figure n°20 : Montage panoramique des clichés agiographiques montrant une rétinopathie à haut risque avec une importante néovascularisation périphérique

**L'examen du fond d'œil et angiographie à la fluorescéine réalisés
15j après l'injection du Bevacizumab :**



Figure n°21 : photo couleur du fond d'OD
Montrant une résorption partielle de
l'hémorragie.



Figure n°22 : photo couleur du fond d'OG montrant
une régression de la néovascularisation, avec présence
de quelque impact de la PPR au laser

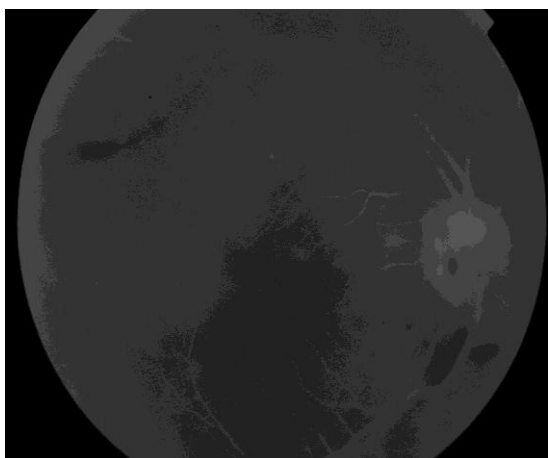


Figure n°23 : cliché d'angiographie à la
fluorescéine d'OD montrant une régression de la
néovascularisation prépapillaire

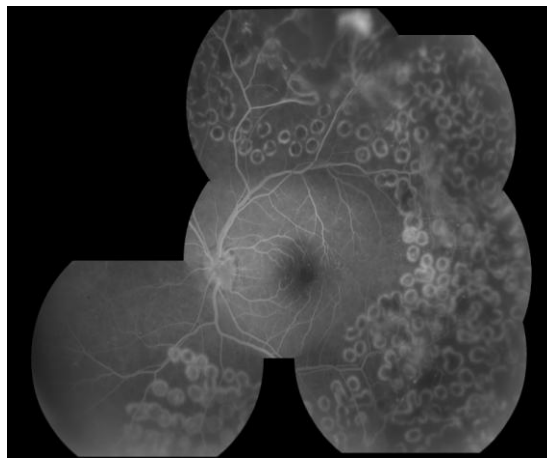


Figure n°24 : cliché d'angiographie à la fluorescéine
d'OG montrant une régression quasi complète de la
néovascularisation préretinienne et prépapillaire

**L'angiographie à la fluorescéine réalisée 3 mois
après l'injection du Bevacizumab :**



Figure n°25: Cliché du fond d'OD montrant une résorption complète de l'hémorragie intravitréenne avec régression de la néovascularisation prépapillaire.

Observation 2

Il s'agit de Mr T.M âgé de 25ans, diabétique type 1 depuis 15 ans sous insuline.

Motif de consultation : Une baisse bilatérale de l'acuité visuelle avec myodésopsie au niveau de l'œil gauche.

Le 1^{er} examen ophtalmologique avant l'injection montre :

➤ **L'acuité visuelle :**

- Chiffrée à 3/10 de loin au niveau des 2 yeux.

➤ **L'examen du segment antérieur objective :**

- Une suspicion d'une rubéose irienne au niveau de l'œil gauche avec un angle iridocornéen ouvert.

➤ **La mesure de la tension oculaire :**

- Est normale.

➤ **L'examen du fond d'œil :**

- Objective la présence d'une rétinopathie diabétique proliférante à haut risque au niveau des 2 yeux.

➤ **L'angiographie à la fluorescéine montre :**

- **Au niveau de l'œil droit :** Présence de rétinopathie diabétique proliférante. Figure n°26
- **Au niveau de l'œil gauche :** Présence d'une rétinopathie diabétique proliférante floride, d'hémorragie intravitréenne minime et de rubéose irienne débutante. Figure n°27

Le traitement :

Nous avons administré 1,25 mg de Bévacizumab au niveau des deux yeux. Suivi, 48h après, d'une PPR au laser faite en deux séances complétées un mois puis trois mois après, par deux autres séances.

L'examen ophtalmologique réalisé 48h après l'injection montre :

➤ La mesure de l'acuité visuelle :

Nous avons remarqué une légère amélioration de l'acuité visuelle chiffrée à 4/10.

➤ L'examen du segment antérieur :

Montre une disparition de la rubéose irienne au niveau de l'œil gauche.

➤ L'examen du fond d'œil montre :

- **Au niveau de l'œil droit** nous avons constaté une régression partielle de la néovascularisation prérétinienne et prépapillaire. Figure n°28
- **Au niveau de l'œil gauche** nous avons constaté une disparition de la rubéose irienne, une résorption totale de l'hémorragie intravitréenne et une régression de la néovascularisation prépapillaire et prérétinienne. Figure n° 29

➤ L'angiographie à la fluorescéine :

Elle objective au niveau des deux yeux une régression de la néovascularisation prépapillaire et prérétinienne de façon progressive à droite et quasi complète à gauche. Figure n° 32,33

**Angiographies à la fluorescéine réalisées
avant l'injection du Bevacizumab :**

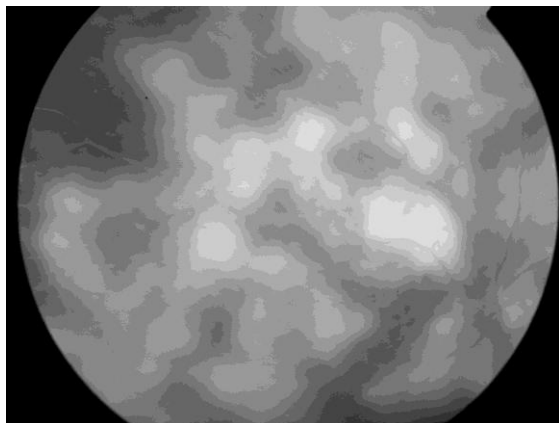


Figure n°26 : Angiographie à la fluorescéine d'OD montrant une rétinopathie proliférante floride

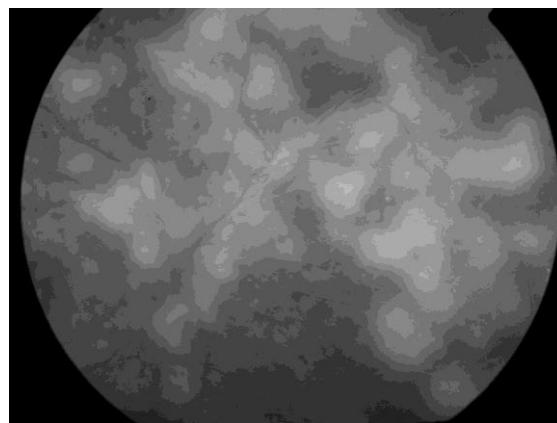


Figure n°27 : Angiographie à la fluorescéine d'OG montrant une rétinopathie diabétique proliférante floride

**Fonds d'œil réalisés 48h après l'injection du Bevacizumab
et avant la réalisation de la PPR au laser.**



Figure n°28 : Photo du fond d'OD montrant une rétinopathie diabétique proliférante à haut risque avec une régression partielle de la néovascularisation prépapillaire et préretinienne



Figure n°29 : Photo du fond d'OG montrant une régression de la rubéose irienne.

**Angiographies réalisées 48h après l'injection du Bevacizumab
et avant la réalisation de la PPR.**

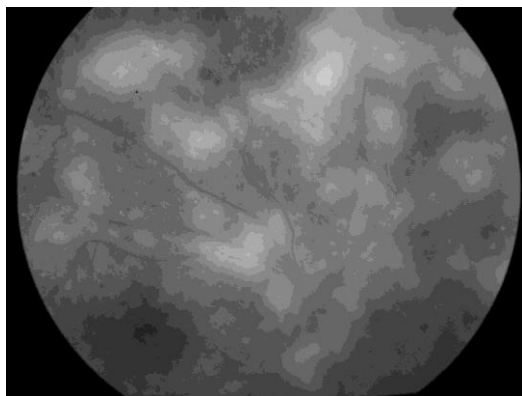


Figure n°30 : angiographie d'OD montrant une rétinopathie diabétique proliférante à haut risque avec une régression partielle de la néovascularisation prépapillaire et pré-rétinienne

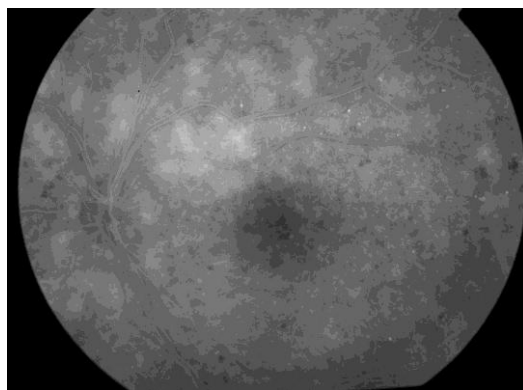


Figure n°31 : Angiographie d'OG montrant une nette régression de la néovascularisation pré-rétinienne et prépapillaire

**Angiographies à la fluorescéine réalisées un mois
après l'injection du Bevacizumab et la réalisation de la PPR au laser.**

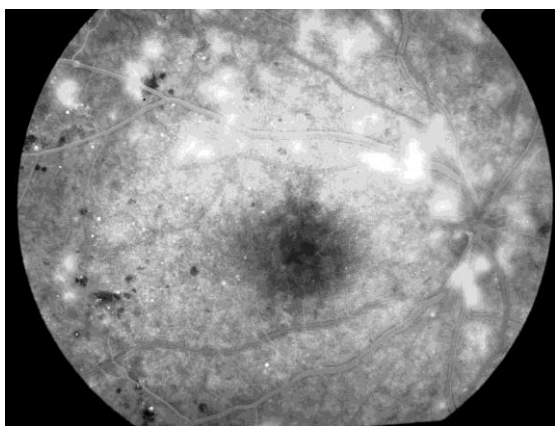


Figure n°32 : Cliché d'angiographie à la fluorescéine d'OD montrant une régression partielle de la néovascularisation pré-rétinienne

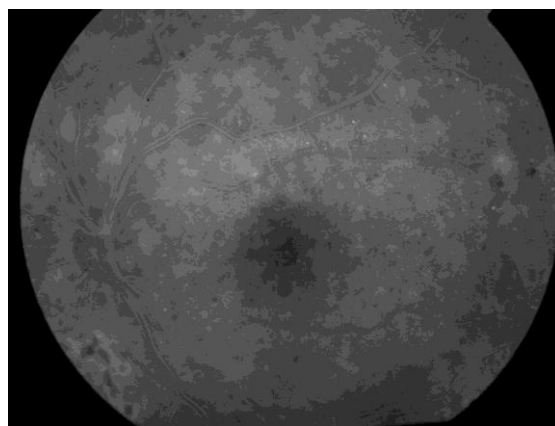


Figure n° 33 : cliché d'angiographie d'OG montrant une régression quasi complète de la néovascularisation rétinienne et prépapillaire

Observation 3

Il s'agit de Mr D.A âgé de 56 ans diabétique depuis 20ans, sous insuline, ayant également une hypertension artérielle depuis 10ans.

Histoire de la maladie : patient suivi pour rétinopathie diabétique proliférante à haut risque active avec persistance de la néovascularisation et de l'œdème maculaire cliniquement significatif diffus résistant aux traitements conventionnels (la PPR au laser, la grille maculaire et les injections sous ténoniennes de la Triamcinolone).

L'examen ophtalmologique réalisé avant l'injection montre :

➤ **La mesure de l'acuité visuelle :**

- Au niveau des 2 yeux : 2/10

➤ **L'examen du segment antérieur :**

- Montre une rubéose irienne au niveau de l'œil droit avec angle iridocornéen ouvert.

➤ **La mesure de la tension oculaire :**

- Est normale.

➤ **L'examen du fond d'œil :**

Objective la présence d'une rétinopathie diabétique proliférante sévère plus importante à droite avec œdème maculaire diffus. Figure n°34

➤ **L'angiographie à la fluorescéine:**

Montre la présence de rétinopathie diabétique proliférante avec œdème maculaire cliniquement significatif diffus au niveau des deux yeux. Figure n°35

Traitement :

Après avoir injecté le Bevacizumab au niveau de l'œil droit.

L'examen ophtalmologique montre :

➤ **La mesure de l'acuité visuelle :**

- **Au niveau des deux yeux :** 2/10 de loin, Parineau P =8

➤ **L'examen du fond d'œil :**

Montre une régression de la néovascularisation en quelques jours au niveau de l'œil traité par le Bevacizumab, de même qu'une réduction de l'œdème maculaire. figure n°36

➤ **L'angiographie à la fluorescéine :**

Objective au niveau de l'œil traité (OD) une régression de la néovascularisation irienne et une réduction de l'œdème maculaire. Cependant trois mois après, le patient a présenté une réapparition de la néovascularisation et 6 mois après, un décollement tractionnel de la rétine nécessitant ainsi une vitrectomie avec pelage des membranes et tamponnement interne. figure n° 36

**Fond d'œil et angiographies à la fluorescéine de l'œil droit
réalisés avant l'injection du Bevacizumab :**



Figure n°34 : Photo couleur du fond d'OD montrant une néovascularisation prépapillaire.

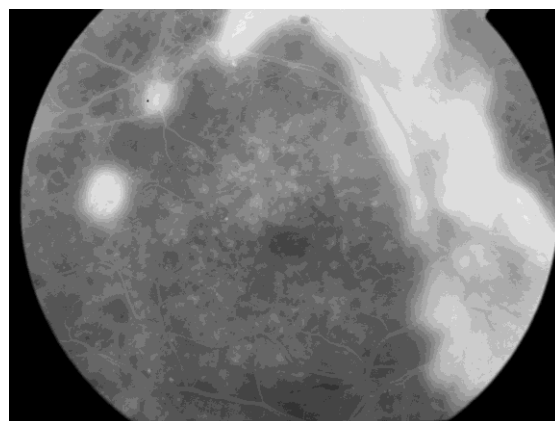


Figure n°35 : Cliché d'angiographie à la fluorescéine d'OD montrant une néovascularisation sévère résistante à la PPR au laser avec présence de quelques impacts de la grille maculaire.

**Fond d'œil et angiographie de l'œil droit réalisés un mois après l'injection
du Bevacizumab :**

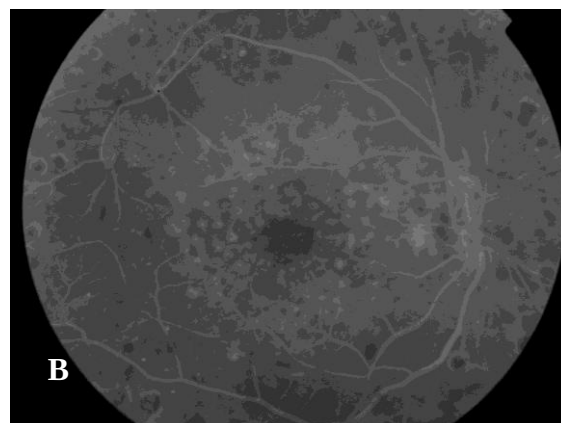
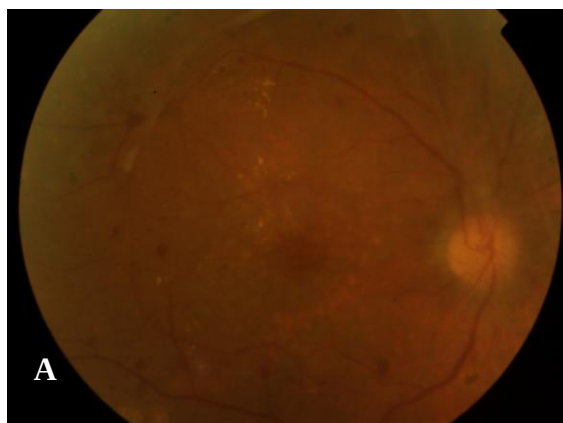


Figure n° 36: A= Photo couleur et B= cliché angiographique à la fluorescéine montrant une régression quasi totale de la néovascularisation prérétinienne et prépapillaire avec réduction de l'œdème maculaire.

Observation 4

Il s'agit de Mme L.M âgée de 61 ans, diabétique depuis 9ans, sous antidiabétiques oraux avec un HbA1c à 7,4%, hypertendue depuis 8 ans traitée par monothérapie.

Histoire de la maladie : il s'agit d'une rétinopathie diabétique non proliférante modérée avec œdème maculaire cliniquement significatif diffus. En premier lieu la patiente a reçu des injections sous ténoniennes de Triamcinolone, puis une grille maculaire au laser a été réalisée. Aucune amélioration de l'œdème maculaire n'a été observée. 3 mois après le traitement au laser, une injection intravitréenne du Bevacizumab a été proposée à la patiente.

L'examen ophtalmologique réalisé avant l'injection du Bevacizumab montre :

➤ **La mesure de l'acuité visuelle :**

Au niveau des 2 yeux chiffrés à 3/10.

➤ **L'examen du segment antérieur :**

Est sans particularité.

➤ **La mesure de la tension oculaire :**

Est normale.

➤ **L'examen du fond d'œil :**

Montre la présence d'un œdème maculaire cystoïde plus important à droite.

➤ **L'angiographie à la fluorescéine :**

Objective la présence d'un œdème maculaire bilatéral.

➤ **La tomographie en cohérence optique OCT :**

Montre un œdème maculaire diffus sévère avec épaissement maculaire central de 617 microns à droite et de 587 microns à gauche. Figure n°=38

Le traitement :

La patiente a reçu au niveau des deux yeux, 2 injections intravitréennes du Bevacizumab à deux mois d'intervalle.

L'examen ophtalmologique montre :

➤ La mesure de l'acuité visuelle :

Au niveau des 2 yeux est à 5/10

➤ l'examen du fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine :

Objective une régression bilatérale de l'œdème maculaire.

➤ L'OCT :

Objective une régression de l'œdème maculaire avec épaissement maculaire central chiffré à 270 microns à droite. Figure n°39

L'OCT réalisée avant toute thérapeutique

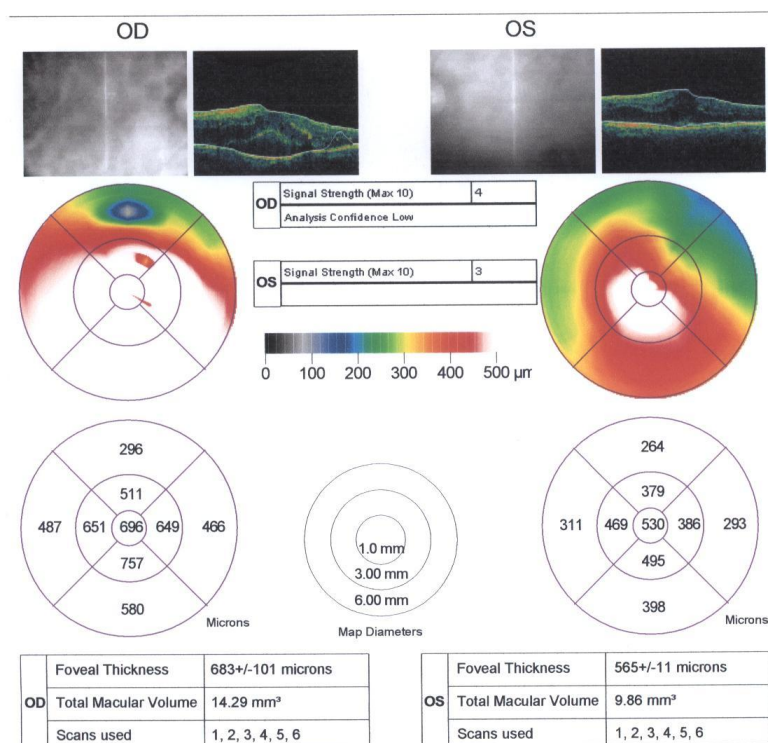


Figure n°37 : OCT montrant un œdème maculaire diffus sévère avec épaissement maculaire central d'environ 700microns à droite et à 500microns à gauche .

**L'OCT réalisée après l'injection sous ténionienne
de la Triamcinolone et la réalisation de la grille maculaire et avant l'injection
intravitréenne du Bevacizumab.**

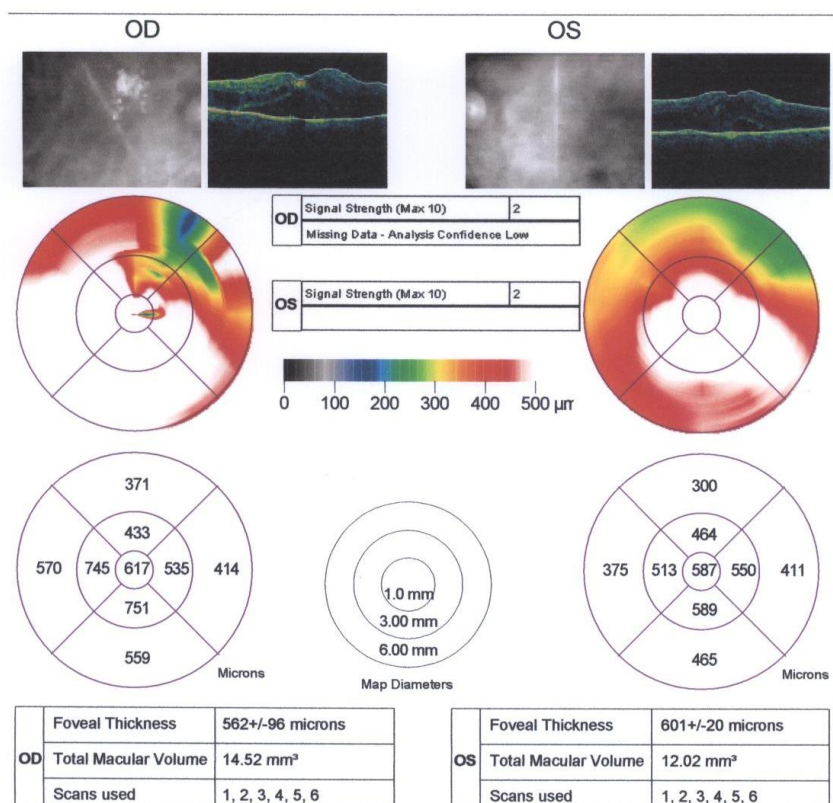


Figure n° 38 : OCT montrant un œdème maculaire diffus sévère avec épaissement maculaire central 617 microns à droite et à 587 microns à gauche

OCT réalisée après l'injection du Bevacizumab :

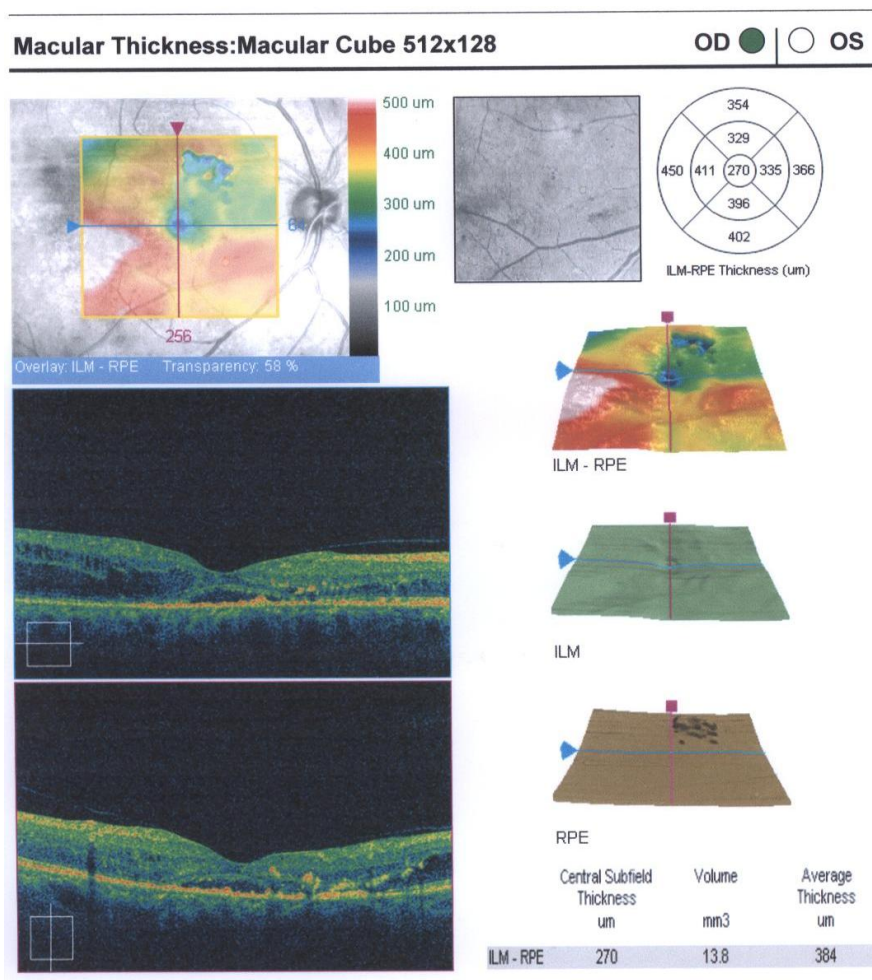


Figure n°39 : OCT montrant une régression de l'œdème maculaire avec un épaissement maculaire central chiffré à 270 microns à droite.

Observation 5

Il s'agit de Mme A. F âgée de 65ans diabétique depuis plus de 20ans, sous insuline avec un HbA1c > 9%, hypertendue sous traitement, présentant une insuffisance rénale débutante.

Motif de consultation : Douleur oculaire gauche.

L'examen ophtalmologique réalisé avant l'injection montre :

➤ **La mesure de l'acuité visuelle :**

- **L'œil droit :** Perdu par un glaucome néovasculaire avec absence de la perception lumineuse. PL - .
- **L'œil gauche :** Présence d'une perception lumineuse. PL +

➤ **L'examen du segment antérieur : Figure n °40**

Objective au niveau **de l'œil gauche :**

- Présence de rubéose de l'iris avec angle irido-cornéen ouvert.
- Présence de cataracte totale.
- Présence d'œdème cornéen.

➤ **La mesure de la tension oculaire :**

- Etait au début à 40mmHg (mise sous traitement hypotonisant maximal)

➤ **L'échographie oculaire :**

- Présence de quelques fins voiles vitréens sans décollement de la rétine au niveau de l'œil gauche.

La conduite thérapeutique :

Nous avons injecté au niveau de l'œil gauche 1,25mg de Bévacicumab (Avastin) en intravitréen suivi d'une phacoexérèse extra capsulaire avec implantation d'un cristallin artificiel, 10jours après nous avons pu réaliser une PPR au laser en 3 séances.

● L'examen ophtalmologique après 3 mois de l'injection montre **au niveau de l'œil gauche :**

➤ **La mesure de l'acuité visuelle :**

- Est à 3/10

➤ **L'examen du segment antérieur :**

Montre :

- Une disparition totale de la rubéose irienne avec angle iridocornéen ouvert.
- Une bonne chambre antérieure.

➤ **La mesure de la tension oculaire :**

La tension est contrôlée sous monothérapie.

➤ **L'examen du fond d'œil :**

Objective une régression de la néovascularisation rétinienne. Figure n°41

➤ **L'angiographie à la fluorescéine :**

- Montre une régression progressive de la rétinopathie diabétique proliférante.

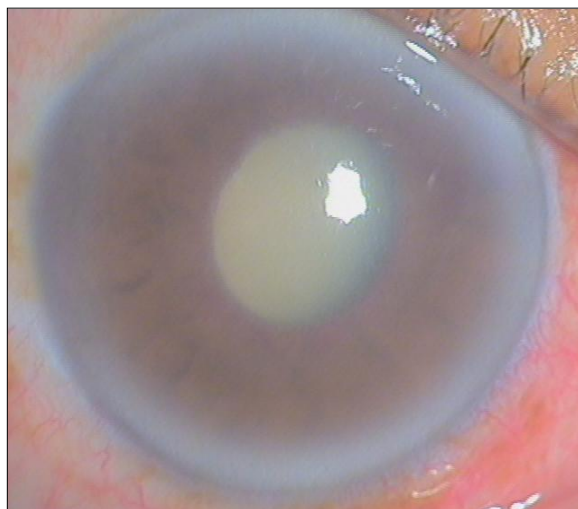


Figure n°40 : Photographie montrant une cataracte totale et une rubéose irienne avec œdème cornéen.

Angiographie réalisée 3mois après l'injection du Bevacizumab:



Figure n° 41 : Photo du fond d'OG montrant la disparition totale de la rubéose irienne avec régression de la néovascularisation rétinienne.

Discussion



Afin d'améliorer la prise en charge de la rétinopathie diabétique et ses complications qui entravent le pronostic visuel, des études récentes ont été menées et ont prouvé l'efficacité des anti VEGF notamment le Bevacizumab dans le traitement de la rétinopathie diabétique.

Dans le même sens, notre travail a démontré que les injections intravitréennes du Bevacizumab chez des patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante compliquée d'œdème maculaire résistant aux traitements conventionnels, de rubéose de l'iris et de glaucome néovasculaire, d'hémorragie intravitréenne persistante plus de trois mois nécessitant une chirurgie endoculaire et finalement de rétinopathie diabétique proliférante floride ; permettent :

- ✕ La régression temporaire de la néovascularisation rétinienne.
- ✕ La réduction de l'œdème maculaire.
- ✕ La disparition de la rubéose de l'iris.
- ✕ La résorption de l'hémorragie intravitréenne.
- ✕ La prévention de l'hémorragie en per et en post opératoire.

En se basant sur les données de la littérature et de notre expérience, nous allons discuter dans ce chapitre l'apport et les indications des injections intravitréennes du Bevacizumab dans le traitement des complications précitées.

ANTI-VEGF :

Le VEGF est impliqué dans les mécanismes de modulation de la perméabilité vasculaire [119,120]. Il est responsable de diffusions permanentes capillaires et de néo-vascularisations [120,121]. Il agit en altérant la coformation des jonctions serrées des cellules endothéliales vasculaires rétinienne. Le VEGF est surexprimé dans la rétinopathie diabétique [119, 122]. On observe ainsi d'importantes concentrations de VEGF dans le vitré et l'humeur aqueuse chez les patients présentant une rétinopathie diabétique. De plus, les injections de VEGF intravitréennes chez le singe induisent des lésions rétinienne proches de celles de la rétinopathie diabétique, ces lésions sont caractérisées par une ischémie rétinienne, des hémorragies intrarétiniennes et un œdème rétinien [123].

Ainsi, l'inhibition du VEGF apparaît comme une stratégie possible pour traiter la rétinopathie diabétique et ses complications. Pour cela, plusieurs stratégies sont envisageables : diminuer sa fabrication, empêcher sa fixation sur les récepteurs, empêcher la fabrication des récepteurs ou enfin inhiber la cascade d'événements se produisant après sa fixation sur les récepteurs.

➤ La stratégie actuelle :

Tous les médicaments utilisés actuellement agissent par le même mécanisme consistant à se lier, de manière plus ou moins sélective, au VEGF circulant, pour l'empêcher de se lier à ses récepteurs.

✧ Pegaptanib sodium (Macugen)

Le Pegaptanib sodium (Macugen) est une petite molécule de 50 kDa (28 nucléotides), agissant comme un anticorps dénuée des propriétés immunogènes (aptamer). Afin d'en augmenter la demi-vie, elle est couplée à deux chaînes de monométhoxy- polyéthylène-glycol de façon covalente pour assurer sa stabilité conformationnelle et optimiser ses propriétés pharmacocinétiques. Possédant une haute affinité et une haute spécificité pour l'isoforme 165 du VEGF-A, il se fixe sur le domaine de liaison du VEGF à l'héparine, et l'empêche de se fixer sur ses récepteurs.

Cette inhibition sélective repose sur le fait que le VEGF 165 est reconnu comme la fraction la plus impliquée dans l'angiogenèse oculaire et n'aurait aucun effet (expérimentalement) sur la circulation normale, contrairement au blocage non sélectif.

Le Pegaptanib a été le premier anti VEGF, utilisé en intravitréen, commercialisé en 2005 pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne associée à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Il est actuellement en cours d'étude de phase II, randomisée, contrôlée et multicentrique, dans les occlusions veineuses centrales de la rétine, ainsi que dans une étude de phase III randomisée, non contrôlée, dans le traitement de l'œdème maculaire dans les occlusions de branches veineuses rétinienne.

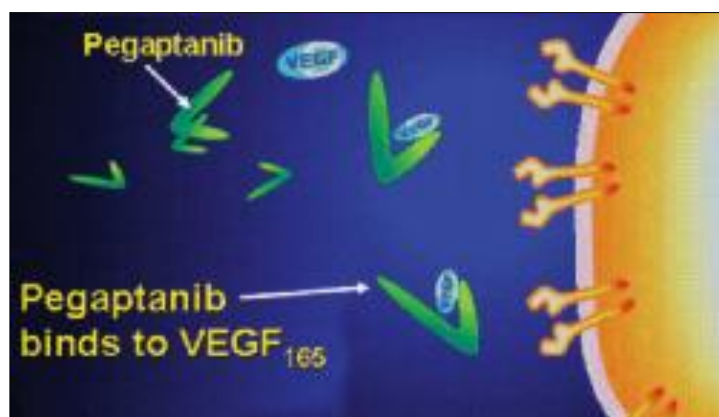


Figure n°42 : fixation de Pegaptanib au VEGF

✧ Le Ranibizumab :

Le Ranibizumab (Lucentis®, GenentechInc, South San Francisco, Californie États-Unis) est une molécule chimérique qui inclut une séquence non liante humaine, ce qui la rend moins antigénique chez les primates, et un épitope à haute affinité issu de la souris se liant au VEGF-A. Le Ranibizumab a été développé spécifiquement pour traiter les formes exsudatives de DMLA en manipulant la structure d'un anticorps monoclonal murin A.4.6.1 (Mab) dirigé contre le VEGF-A humain.

Il bénéficie d'une autorisation de mise en marché pour le traitement de la néovascularisation rétrofovéolaire associée à la DMLA.

Le Ranibizumab est dérivé d'un variant humanisé de la fraction Fab de l'anticorps murin (MB 1.6). Cette fraction a ensuite subi un processus de maturation afin d'augmenter son affinité pour le VEGF-A pour générer le variant Y0317, connu sous le nom de Ranibizumab (rhu Fab V2) [121]. Il a une affinité pour le VEGF 100 fois supérieure à celle du Bevacizumab. À la différence du pegaptanib, il se lie et inhibe l'activité de toutes les formes actives de VEGF-A et des produits de dégradation protéolytique de cette molécule.

De plus, le Ranibizumab étant dépourvu de la région Fc, il ne peut se lier au récepteur C1q du complément ou aux récepteurs Fc gamma, et ainsi ne participe pas à l'activation des réponses immunologiques médiées par le système du complément.

La demi-vie plasmatique du Ranibizumab après injection chez le singe est de 3 jours, avec des effets systémiques minimaux et une diffusion rapide au sein de la rétine [124].

Chez l'homme, de très faibles taux de Ranibizumab ou d'anticorps circulants sont retrouvés dans la circulation après administration intravitréenne [121], avec des taux plasmatiques 1 000 à 2 000 fois inférieurs à ceux constatés au niveau oculaire [124].

✧ Le Bévacicumab :

Initialement, le Bevacizumab (Avastin) a été développé pour la cancérologie ;

Il a eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européen en janvier 2005 pour le traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique, en perfusion de 5 mg/kg tous les 15 jours. *La Federal Drug Administration* (FDA) vient de l'autoriser pour le traitement du cancer du sein.

Par la suite, il a été étudié (hors AMM) en intraveineux comme traitement de la dégénérescence maculaire exsudative liée à l'âge [125], et les résultats obtenus étaient promettant [126,127]. Cependant, plusieurs effets secondaires liés au mode d'administration ont été rapportés.

Plus récemment, le Bevacizumab a été proposé et utilisé comme une alternative de traitement chez les patients présentant une rétinopathie diabétique et ses complications.

Notons, que cette molécule a été produite par humanisation d'un anticorps de souris dirigé contre le VEGF : Mab A.4.6.1. Des manipulations de l'anticorps de souris ont conduit au développement d'une fraction humanisée Fab de l'anticorps murin (Fab-12), dont est directement issu le Bevacizumab (Avastin®, GenentechInc, South San Francisco, Californie, États-Unis) [128].

Le Bevacizumab a deux domaines de liaison antigénique, à la différence du Ranibizumab qui n'en présente qu'un. La demi-vie plasmatique du Bevacizumab est de 17 à 21 jours, avec une affinité pour tous les isoformes du VEGF-A, il entraîne également un blocage des liaisons aux récepteurs FR1et KDR.

Malgré que les données expérimentales suggèrent une mauvaise diffusion de l'anticorps, les études récentes [129] viennent de démontrer sa pénétration dans toute l'épaisseur rétinienne et ce dans un délai de 24 heures.

Le tableau ci dessous, résume les différentes utilisations oculaires du Bevacizumab durant ces trois dernières années. Figure n°43.

Choroidal neovascularization
Exudative age-related macular degeneration Pathologic myopia Angioid streaks Best disease Adult vitelliform dystrophy Central serous chorioidopathy Multifocal choroiditis Presumed ocular histoplasmosis syndrome Choroidal osteoma Toxoplasmosis Uveitis Pseudotumor cerebri Peripapillary Idiopathic
Retinal neovascularization
Proliferative diabetic retinopathy Sickle cell retinopathy Retinopathy of prematurity Eales disease
Macular edema
Diabetic retinopathy Central retinal vein occlusion Branch retinal vein occlusion Pseudophakic Uveitic Occlusive vasculitis Retinitis pigmentosa
Neovascular glaucoma
Central retinal vein occlusion Branch retinal vein occlusion Proliferative diabetic retinopathy Central retinal artery occlusion Ocular ischemic syndrome
Radiation induced
Radiation optic neuropathy Radiation retinopathy
Other
Breast cancer with choroidal metastasis Melanoma associated neovascularization Macroaneurysm Vasoproliferative tumor Coats disease Juxtapapillary capillary hemangioma Idiopathic macular telangiectasis Polypoidal choroidal vasculopathy Central serous chorioretinopathy Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy Herpetic corneal neovascularization Cicatricial pemphigoid corneal neovascularization Posterior capsular neovascularization Corneal graft rejection neovascularization Dry eye associated corneal neovascularization Bleb revision Adjunct to glaucoma filtering surgery

Figure n°43: Les entités oculaires traitée par le Bevacizumab

BEVACIZUMAB ET OEDEME MACULAIRE

L'œdème maculaire reste la première cause de détérioration de l'acuité visuelle chez les patients diabétiques et son traitement idéal reste incertain.

Le traitement classique est essentiellement basé sur la photocoagulation au laser d'argon, qui d'après la *Diabetic Retinopathy Study* DRS permet une réduction de la perte visuelle de 50%. [130]

Cependant des complications iatrogènes peuvent survenir malgré l'utilisation judicieuse et appropriée de la photocoagulation tels les scotomes précentraux, les brûlures accidentelles (de la fovéa, de l'iris, de la cornée ou du cristallin), la rupture de la membrane de Bruch (résultant d'une densité d'énergie trop élevée) qui a plusieurs conséquences notamment une néovascularisation choroïdienne, une prolifération fibreuse, un étirement de la rétine ou une hémorragie du vitré. Ces complications peuvent ainsi entraîner une baisse sévère de l'acuité visuelle.

L'EDTRS a démontré qu'après 3 ans de suivi, la photocoagulation au laser a permis la réduction de la perte modérée de l'acuité visuelle de 50% ; cependant seulement 3% ont gagné 3 lignes ou plus, alors que 12% des patients traités ont perdu 15 lettres ou plus selon l'échelle de l'EDTRS. [124]

Afin d'éviter les complications précitées et d'améliorer la vision, de nouvelles méthodes thérapeutiques ont vu le jour et sont actuellement mises à l'épreuve telles que l'utilisation des implants à la Fluocinolone, la vitrectomie, l'administration de la Triamcinolone en sous ténionien et les injections intra vitréennes des anti VEGF : le Bévacizumab (Avastin) qui est le médicament à évaluer dans notre travail. [131, 132,133]

La formation de l'œdème maculaire diabétique est d'origine multifactorielle, mais il est largement acceptable qu'il résulte d'un dysfonctionnement de la barrière hématorétinienne, on pense que le facteur de croissance endothélial contribue à ce dysfonctionnement en augmentant la perméabilité vasculaire [134]. Ainsi, le Bévacizumab pourrait bloquer l'action de VEGF et par conséquent permettre la conservation de l'intégrité de la barrière hématorétinienne. [135, 136, 137,138]

Dans ce sens nous rapportons une étude récente menée par C.HARITOGLOU et al [139] à propos de 51 patients présentant un œdème maculaire diffus secondaire à la rétinopathie diabétique et qui ont bénéficié d'au moins un traitement alternatif avant l'injection intravitréenne du Bévacizumab (35% ont bénéficié du laser focal à 2 reprises, 37% de la PPR au laser , 12% ont subi une vitrectomie, et 49% ont reçu une à trois injections de triamcinolone).

Dans cette étude, la mesure de l'acuité visuelle, selon les échelles EDTRS et Snellen après l'injection intravitréenne du Bévacizumab (Avastin), montre une augmentation d'au moins trois lignes pour 29% de 51 yeux ayant eu un suivi de 6 semaines et pour 26% de 23 yeux finissant 12 semaines de suivi.

Par ailleurs les résultats de l'OCT rapportent une diminution significative de l'épaisseur fovéolaire moyenne chiffrée à 124 +/- 46 microns .Figure n° 44

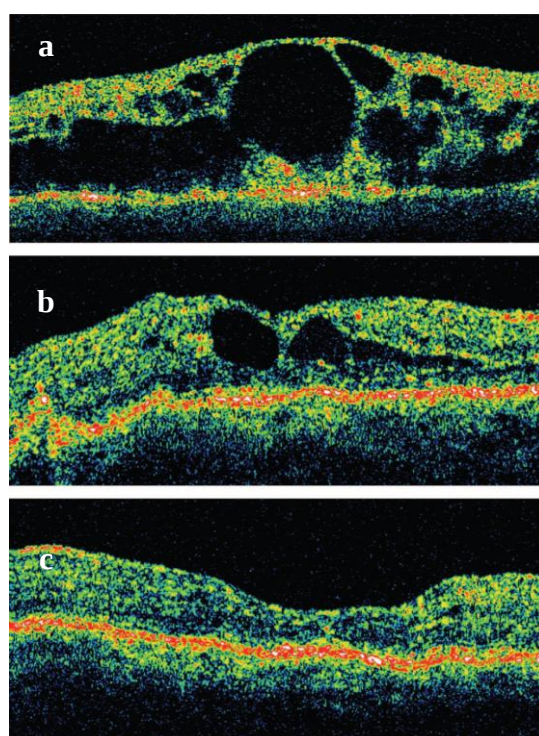


Figure n°44 : OCT réalisées chez un patient traité par le Bevacizumab montrant la diminution de l'épaisseur fovéolaire.

a : avant l'injection intravitréenne du Bevacizumab ,

b : après 6 semaines l'injection intravitréenne du Bevacizumab

c : après 12 semaines de l'injection intravitréenne du Bevacizumab

Cette étude a conclu que l'utilisation intravitréenne du Bévacicumab, même à courte durée, chez les patients présentant un œdème maculaire secondaire à la rétinopathie diabétique résistant aux traitements habituels, telles que la photocoagulation au laser, la vitrectomie et l'injection de la Triamcinolone, permet une amélioration significative (augmentation de l'acuité visuelle et la régression de l'épaisseur maculaire); cependant cette investigation reste limitée du fait de la courte durée de suivi empêchant ainsi l'évaluation de l'efficacité et les effets secondaires à long terme .

Une autre étude rétrospective, multinationale et multicentrique menée par Aravallo et al à propos de 78 yeux (64patients), présentant un œdème maculaire diabétique, a montré qu'après 13,8 semaines (en moyenne), 20% des patients ont nécessité une deuxième injection du Bevacizumab et 11 semaines après, 8% avaient besoin d'une troisième injection. Concernant l'acuité visuelle 41,1% des yeux ont été stabilisés alors que 55,1% ont eu une amélioration de 2 lignes ou plus. Par ailleurs une réduction de l'épaisseur fovéolaire chiffrée à 112 microns a été observée. [140]

Cependant une autre série concernant 11 yeux, ayant récemment subi une vitrectomie pour œdème maculaire diabétique, n'a rapporté aucune amélioration de l'acuité visuelle après l'injection intravitréenne du Bevacizumab. [141]

Une autre étude menée par Faghihi H et al [142], à propos de 130 yeux (110patients) atteints d'œdème maculaire secondaire à la rétinopathie diabétique, ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité de la combinaison de la Triamcinolone et du Bévacizumab par rapport à la photocoagulation standard au laser. Cette étude comprend trois groupes de patients, suivis pendant 16 semaines.

Le 1^{er} groupe : composé de 42 yeux qui ont reçu 1,25mg du Bevacizumab en intra vitréen (IVB groupe).

Le 2^{ème} groupe : composé de 41 yeux qui ont reçu une association de 1,25mg du Bevacizumab et 2mg de triamcinolone (IVB+ Triamcinolone groupe).

Le 3^{ème} groupe : composé de 47 yeux qui ont bénéficié de la photocoagulation maculaire au laser seul (MPC groupe).

Tous ces patients ont bénéficié d'un contrôle ophtalmologique à la 6^{ème} et à la 16^{ème} semaine.

Les résultats montrent que :

- A la **6^{ème} semaine** : les trois groupes ont révélé une réduction de l'épaisseur fovéolaire, mais elle était plus significative chez les patients ayant reçu une injection intravitréenne de 1,25mg de Bevacizumab seul ou associé à la Triamcinolone.

- A la **16^{ème} semaine** : la réduction n'était pas stable pour le groupe recevant le Bevacizumab seul, mais le 2^{ème} groupe (Bevacizumab+ Triamcinolone) a maintenu son statut supérieur à celui des patients traités par la photocoagulation maculaire au laser. Quant à l'acuité visuelle, elle s'est améliorée seulement chez le 2^{ème} groupe.

En conclusion cette étude prospective et randomisée a objectivé que l'association thérapeutique du Bévacizumab et la Triamcinolone est plus efficace (réduction de l'épaisseur maculaire et l'amélioration de l'acuité visuelle) que la photocoagulation maculaire au laser ou l'injection intravitréenne du Bévacizumab seule.

Un autre travail est en cours d'étude et qui a pour but l'évaluation et la comparaison de l'efficacité entre les injections intravitréennes de la Triamcinolone et celles du Bevacizumab dans la prise en charge thérapeutique de l'œdème maculaire. [143, 144,145]

Afin d'épargner aux patients les effets cataractogène et hypertonisant de la Triamcinolone, M. Khairallah et al [146] ont mené une étude prospective, à propos de 33 yeux ayant un œdème maculaire diabétique, qui a démontré que l'utilisation du Bévacyzumab en intravitréen entraîne une amélioration transitoire de la fonction visuelle (régression de la néovascularisation et réduction de l'œdème maculaire).

Dans notre étude, deux patients présentant une rétinopathie diabétique avec un œdème maculaire cliniquement significatif résistant aux traitements conventionnels (la PPR, la grille maculaire et les injections sous ténoniennes de Triamcinolone) le 1^{er} a reçu une seule injection de 1,25mg de Bévacyzumab en intravitréen et le 2^{ème} a reçu 2 injections à 2 mois d'intervalle, le suivi de l'acuité visuelle et du fond d'œil s'est effectué au 1^{er} et au 3^{ème} mois après l'injection.

Les résultats des observations n°3 et n°4 ont montré qu'un mois après l'injection, une régression de la néovascularisation et une réduction de l'œdème maculaire ont été obtenues, mais au cours du 3^{ème} mois de suivi, les 2 patients ont présenté une réapparition de la néovascularisation, nécessitant une 2^{ème} injection chez l'un ; l'autre patient a en plus développé un décollement tractionnel de la rétine ayant nécessité la chirurgie endoculaire.

On conclut, que l'injection intravitréenne du Bévacyzumab a un effet bénéfique partiel et transitoire sur l'œdème maculaire diabétique, ce qui est en conformité avec les données récentes de la littérature.

L'APPORT DU BEVACIZUMAB DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA RUBÉOSE IRIENNE ET LE GLAUCOME NÉOVASCULAIRE.

La néovascularisation de l'iris et le développement conséquent du glaucome néovasculaire sont des complications graves pour les patients atteints de la rétinopathie diabétique proliférante ischémique [147] qui stimule la production du VEGF [148,149].

Actuellement la photocoagulation panrétinienne au laser (PPR) est le seul traitement standard de choix [147,150,151], cependant il est parfois difficile de la réaliser chez des patients ayant une opacité des medias telles que la cataracte et l'hémorragie rétinienne, en outre la PPR au laser seule ne réussit complètement à arrêter la néovascularisation de l'iris chez tous les patients, en particulier ceux qui présentent une progression grave et rapide de la néovascularisation, par conséquent le ciblage direct du VEGF avec des antiVEGF peut être une nouvelle thérapie possible pour traiter la néovascularisation oculaire. [152]

Plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer l'apport des injections intravitréennes dans le traitement de la néovascularisation irienne et le glaucome néovasculaire, parmi elles :

Une étude rétrospective menée par *Taku Wakabayashi et al [153]* à propos de 30 patients (41yeux) ayant déjà bénéficié de la PPR au laser, avec une période de suivi de 6 à 22mois. Cette étude comprend 3 catégories de patients :

- **La première** : composée de 9 patients présentant une néovascularisation de l'iris sans hypertension intraoculaire.

- **La deuxième** : composée de 17 patients présentant un glaucome néovasculaire à angle ouvert avec hypertension intraoculaire.

- **La troisième** : composée de 15 patients présentant un glaucome néovasculaire à angle fermé.

Après avoir injecté en intravitréen le Bévacizumab (une seule injection), ils ont observé :

Chez le 1^{er} groupe :

- Une stabilisation de la pression intraoculaire.
- Une régression rapide voir disparition de la néovascularisation irienne chez tous les patients après une semaine de l'injection, cependant des rechutes de 44% ont été rapportées à partir du 6^{ème} mois; cela a conduit à répéter les injections du Bévacizumab (Avastin) en association à la PPR au laser aboutissant ainsi à la disparition de la néovascularisation et à empêcher le développement du glaucome néovasculaire avec une pression intraoculaire stable plus de 6 mois.

Chez le 2^{ème} groupe :

- Une régression de la néovascularisation de l'iris.
- Une diminution et normalisation de la pression intraoculaire (PIO) chez 70% , cependant 71% ont rechuté après 6 mois, indiquant que l'utilisation du Bévacicumab en monothérapie peut être efficace mais insuffisante pour traiter définitivement des yeux à ce stade avancé en raison de la progression de la prolifération de membranes et de la formation fibrovasculaire ayant pour résultat la ré-élévation de la PIO, 41% des patients ont nécessité des interventions chirurgicales après 4 à 5 mois de l'injection du Bévacicumab.

Chez le 3^{ème} groupe :

- La régression rapide de la néovascularisation de l'iris.
- L'absence de normalisation de l'hypertension intraoculaire dans la plupart des cas, malgré la demande supplémentaire de la PPR au laser.

Les données présentées dans cette étude suggèrent que l'injection intravitréenne du Bévacicumab offre des options thérapeutiques efficaces selon la sévérité de la néovascularisation du segment antérieur, en effet :

- L'administration intravitréenne du Bévacicumab a un effet bénéfique (régression rapide ou disparition de la néovascularisation) sur un œil portant une néovascularisation irienne (INV) sans hypertension oculaire.

- La rechute de l'INV reste très probable sans qu'elle soit au premier plan dans la majorité des cas. Le traitement de ces rechutes peut être conduit par l'injection répétée du Bévacicumab en addition à la PPR au laser, empêchant ainsi l'apparition rapide du glaucome néovasculaire. Cette combinaison offre une meilleure efficacité et un bon contrôle de stabilité à long terme.

- L'IVB peut être un puissant traitement optionnel au lieu de la photocoagulation au laser pour stabiliser la néovascularisation active dans un œil compliqué d'une cataracte ou d'hémorragie du vitré rendant la visualisation du fundus difficile.

- Chez les patients avec un glaucome néovasculaire à angle ouvert l'IVB semble être efficace pour la stabilisation permanente voir la normalisation transitoire d'une pression intraoculaire élevée.

- L'administration répétée du Bévacicumab permet de retarder de quelques mois la chirurgie et de réduire le risque d'avoir des complications en pré- et en post-opératoire (hémorragie) .

Les limites de l'étude décrite ci dessus sont sa nature rétrospective, l'absence d'un groupe de contrôle, et les protocoles non standardisés pour le traitement et le suivi. Néanmoins ces points forts sont le nombre de cas (41cas) et la période de suivi (de 6 à 22 mois).

Une autre étude menée par Avery RL et al à propos de 44 yeux ayant reçu le Bévacicumab en intravitréen a permis la régression partielle voir totale de la néovascularisation rétinienne, la disparition totale de la rubéose irienne chez 82% des patients, la résolution complète des fuites situées au niveau de la papille chez 73%. Par ailleurs la rechute a été constatée chez certains patients après la 2^{ème} semaine de l'injection alors que le reste ne l'a présentée qu'après la 11^{ème} semaine. [154]

Une autre étude réalisée par Douat et al [155] à propos de 20 cas de glaucome néovasculaire secondaire à la rétinopathie diabétique proliférante avec 4 mois de suivi a conclu que l'action antiangiogénique du Bévacicumab a comme effet de réduire le processus de néovascularisation de l'iris en contrôlant la pression intraoculaire sans avoir recours à la chirurgie dans les stades 2 et 3 du glaucome néovasculaire. La photocoagulation panrétinienne au laser a été facilitée par l'amélioration de l'épaississement cornéen. L'injection intravitréenne du Bévacicumab associée à la cyclophotocoagulation au laser de diode était nécessaire dans le stade 4 aboutissant ainsi au contrôle de la pression intraoculaire chez 87% des patients.

Plusieurs auteurs ont montré l'utilité du Bévacicumab dans la prise en charge du glaucome néovasculaire [156--161]. Ainsi, Avery[156] a rapporté un cas de glaucome néovasculaire à angle ouvert compliquant une rétinopathie diabétique proliférante traitée par une injection intravitréenne du Bévacicumab. Il a noté une régression totale de la néovascularisation irienne et rétinienne avec baisse de la pression intraoculaire.

O. Ouhadj et al [162] ont rapporté également 10 cas de glaucome néovasculaire compliquant une rétinopathie diabétique proliférante où l'injection intravitréenne du Bévacicumab a permis une nette régression de la néo-vascularisation irienne et angulaire chez tous les patients. Cette dernière régresse totalement une semaine après l'injection. Chez cinq patients, la tension oculaire moyenne est passée de 41 mm Hg $\pm$ 7,5 à 20,5 mm Hg $\pm$ 6,6 mm Hg (chute de 45%) avec un traitement médical hypotonisant adjuvant.

Cette revue de la littérature, démontre donc par des séries de cas limités, l'efficacité de l'injection intravitréenne du Bévacizumab en tant que traitement adjuvant du glaucome néovasculaire.

Dans notre étude, 5 yeux présentant une rétinopathie diabétique proliférante compliquée d'une rubéose de l'iris, dont un est atteint en plus d'un glaucome néovasculaire, tous les patients ont reçu une injection de 1,25mg de Bévacizumab en intravitréen.

Une semaine après l'injection, nous avons remarqué la régression de la néovascularisation et la disparition totale de la rubéose irienne chez tous les patients.

Quant au patient présentant le glaucome néovasculaire, l'amélioration de son état cornéen (qui est secondaire à l'injection du Bévacizumab) a permis la réalisation du PPR au laser et la récupération visuelle.

L'injection du Bévacizumab et donc la régression de la rubéose irienne, nous a permis de réduire le traitement hypotonisant.

A la lumière de ces résultats, nous pouvons dire que l'injection intravitréenne du Bévacizumab peut être considérée comme une stratégie thérapeutique adjuvante très intéressante dans la rubéose irienne et le glaucome néovasculaire surtout au stade précoce. Toutefois, cette action est transitoire et le traitement de l'ischémie rétinienne par panphotocoagulation au laser reste nécessaire pour éviter la récurrence néovasculaire. L'injection intravitréenne du Bévacizumab permet d'enrayer rapidement le processus néovasculaire et prépare ainsi de manière très efficace à un complément de panphotocoagulation rétinienne ou de chirurgie.

LE BÉVACIZUMAB ET L'HÉMORRAGIE DU VITRÉ

L'hémorragie vitréenne est l'une des complications principales des rétinopathies ischémiques notamment la rétinopathie diabétique, en l'absence de sa résorption spontanée, une vitrectomie est nécessaire afin de restaurer la vision.

Des études suggèrent l'utilisation des anti VEGF (Bévacizumab) comme alternative au traitement chirurgical de l'hémorragie vitréenne parce que d'une part cette intervention reste lourde malgré son développement au fil des années et d'autre part la règle générale en thérapie nous incite à préférer les procédures les moins invasives.

Dans notre travail, nous étudions deux cas (3yeux) d'hémorragie vitréenne secondaire à la rétinopathie diabétique proliférante :

- **Le 1^{er}** patient présente au niveau d'un œil une hémorragie intravitréenne HIV importante empêchant la réalisation de la PPR au laser, et au niveau de l'autre œil une HIV minime. Observation n° 1

- **Le 2^{ème}** patient présente une HIV minime. Observation n°2

Nous avons administré 1,25mg de Bévacizumab en intravitréen aux deux patients.

3 mois après l'injection, nos résultats montrent une régression importante de la néovascularisation chez tous les patients avec une résorption de l'hémorragie intravitréenne, cette dernière était plus complète au niveau des 2 yeux présentant initialement une HIV minime. Concernant l'autre œil (avec HIV importante) la résorption partielle nous a permis la réalisation de la PPR au laser, initialement impossible.

En conclusion notre étude révèle que l'injection du Bévacicumab :

- Semble être très efficace dans le traitement de l'HIV minime.
- Permet la réalisation du fond d'œil et par conséquent la pratique de la PPR au laser en cas d'hémorragie intravitréenne importante.

Plusieurs études ont également évalué l'efficacité du Bévacicumab dans le traitement de l'hémorragie intravitréenne, parmi elles nous citons :

Une étude menée par Spaid et al [163], a utilisé avec succès l'injection intravitréenne du Bévacicumab comme traitement de première ligne chez des patients présentant une hémorragie vitréenne.

Une autre étude réalisée par Jost B. et al [164] à propos de dix patients(11yeux), présentant une hémorragie vitréenne persistante au delà de trois mois. L'injection intravitréenne du Bévacicumab (Avastin) chez ces patients a permis la résorption de l'hémorragie, facilitant ainsi la réalisation de la photo coagulation au laser de la vitré, et l'amélioration de l'acuité visuelle. Par ailleurs, aucuns signes d'inflammation intraoculaire ou d'autres changements qui pourraient être considérés comme effets secondaires de ces injections n'ont été observés.

LE BÉVACIZUMAB EN PRÉOPÉRATOIRE :

L'apparition de la vitrectomie par la pars plana représente un progrès majeur dans le traitement des complications de la rétinopathie diabétique proliférante.

Ses indications se sont élargies et ses résultats anatomiques et fonctionnels se sont améliorés grâce aux progrès récents des techniques chirurgicales et d'instrumentations.

Cependant cette chirurgie n'échappe pas à la règle générale selon laquelle il n'existe pas de chirurgie sans risques. Il est donc impossible de garantir formellement le succès de l'intervention, qui peut entraîner des complications sévères pouvant nécessiter une réintervention et aboutir, dans les cas les plus extrêmes, à la perte de toute vision de l'œil opéré, voire à la perte de l'œil lui-même. Il peut s'agir de glaucome néovasculaire, d'hémorragie intravitréenne, d'infection, de décollement de la rétine, de prolifération rétino-vitréenne, qui aboutit à un plissement fixé de la rétine, ou d'atrophie du nerf optique. D'autres complications sont moins sévères, comme l'augmentation de la pression intraoculaire, ainsi que l'intolérance au matériel utilisé et la diplopie.

Afin d'évaluer l'intérêt du Bévacizumab dans la gestion des complications de la vitrectomie (l'hémorragie du vitré et le décollement tractionnel de la rétine), nombreuses études l'ont administré en préopératoire. Parmi elles :

Une étude menée par Rizzo et al [165] à propos de 22 yeux (présentant une rétinopathie diabétique proliférante sévère) candidats à la vitrectomie ; 11 patients ont reçu deux injections intravitréennes de 1,25mg de Bévacizumab au 5^{ème} et au 7^{ème} jour avant la chirurgie alors que le groupe de contrôle n'a rien reçu.

Les résultats montrent une diminution de la durée de l'acte chirurgicale (57min contre 83min), une diminution des épisodes de saignements préopératoires (5 contre 15) et une diminution de l'utilisation d'endodiathermie (2 contre 9) chez le groupe traité préalablement par le Bévacizumab par rapport au groupe de contrôle.

Modarres et al [166] ont réalisé une étude à propos de 40 patients (40 yeux) candidats à la vitrectomie, 22 yeux ont reçu deux injections intravitréennes de 1,25mg de Bévacizumab au 3^{ème} et au 5^{ème} jour avant la chirurgie (groupe I) et 18 yeux n'ont rien reçu (groupe NI). Ils ont constaté que les résultats du groupe I étaient meilleurs par rapport à ceux du groupe NI; en effet, cette série rapporte une diminution de la durée moyenne de l'acte chirurgicale (62 min contre 95,5min), une diminution de l'application diathermique (6 contre 11) et une amélioration de l'acuité visuelle chez le groupe I ; par ailleurs aucun patient ayant reçu le Bévacizumab n'a présenté d'hémorragie post opératoire contrairement à l'autre groupe où elle a été observée chez 7 patients.

Dans le même sens nous rapportons le cas d'un patient qui présente une rétinopathie diabétique proliférante compliquée d'hémorragie intravitréenne persistante plus de 3 mois et d'un décollement de la rétine, exigeant la pratique de la vitrectomie en urgence. (NB : par manque de documentation, nous n'avons pas présenté le cas de ce patient)

Après avoir injecté une semaine avant la chirurgie 1,25mg de Bévacizumab en intra vitréen. Nous avons réalisé un examen ophtalmologique avant la chirurgie durant lequel nous avons constaté une régression progressive de la néovascularisation, et une résorption partielle de l'hémorragie. Par ailleurs, aucune complication (surtout le saignement) n'a été observée au cours ou après la chirurgie.

Le timing préopératoire de l'injection intravitréenne du Bévacizumab est encore mal défini. Cependant une large étude a démontré que le délai moyen de l'administration du Bévacizumab en préopératoire est de 13 jours. [167]

En pratique, les chirurgiens ont tendance à l'injecter une semaine avant la chirurgie.

Tous ces éléments nous permettent de conclure que l'administration du Bévacizumab avant la vitrectomie facilite la chirurgie, diminue le risque de survenue de l'hémorragie vitréenne en per et post-opératoire et améliore l'acuité visuelle après la chirurgie.

LES AUTRES INDICATIONS DU BÉVACIZUMAB

*** Le Bévacizumab et la cataracte**

Eren et al [168] ont décrit un cas très intéressant d'une femme âgée de 76ans présentant une cataracte secondaire à la néovascularisation de la capsule résistante à la PPR au laser. Au départ son acuité visuelle était de 20/200, après avoir reçu une seule injection intravitréenne du Bévacizumab, la patiente a présenté une résolution quasi complète de la néovascularisation de la capsule postérieure facilitant ainsi la réalisation de la capsulotomie, ce qui a permis une amélioration de l'acuité visuelle qui est passée à 20/40.

*** Le Bévacizumab combiné à la PPR**

Une étude menée par Cho WB et al [169] à propos de 41 yeux atteints de rétinopathie diabétique proliférante à haut risque présentant ou pas les signes cliniques de l'œdème maculaire ; cette étude a démontré que la perte visuelle au 1^{er} mois ainsi que le risque de développer l'hémorragie vitréenne sont plus élevés chez les patients traités uniquement par la PPR au laser que chez ceux bénéficiant du Bévacizumab combinée à la PPR au laser.

Cela mène à conclure que la combinaison thérapeutique du Bévacizumab et la PPR au laser peut être un traitement efficace de la rétinopathie diabétique proliférante à haut risque.

LES EFFETS SECONDAIRES DE L'INJECTION INTRAVITRÉENNE DU BÉVACIZUMAB

Dans nos observations ainsi que dans les études citées auparavant nous n'avons constaté aucun effet secondaire à l'injection intravitréenne du Bévacizumab et cela est dû probablement au nombre réduit de patients inclus.

Une étude[170] de l'innocuité de l'injection intravitréenne du Bévacizumab évaluant les effets secondaires systémiques et oculaires chez 1173 patients sur 12mois de suivi, rapporte 18 cas (1,5%) de complications systémiques à savoir 7 cas (0,59%) d'augmentation de la tension artérielle, 6 cas(0,5%) d'accidents vasculaires cérébraux, 5cas (0,4%) d'infarctus du myocarde, 4cas (0,4%) de décès. En outre, d'autres effets oculaires ont été observés y compris 7 cas (0,16%) d'endophtalmie, 7 cas (0,16%) de décollement tractionnel de la rétine, 4 cas (0,09%) d'uvéite et un seul cas de décollement rhégmato-gène de la rétine (0,02%).

Une autre étude menée à l'hôpital universitaire d'OSAKA [171] à propos de 707 patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante ou un œdème maculaire et qui ont reçu une à plusieurs injections intra vitréennes du Bévacizumab (total= 1300 injections), elle montre que :

- 9 patients ont présenté **des complications oculaires** à type d'abrasion cornéenne (n=2), de chemosis (n=2), d'inflammation oculaire (n=2), de blessure du cristallin (n= 1), de déchirure de l'épithélium pigmentaire (n= 1), de cécité (n=1).

- 8 patients ont présenté des **complications systémiques** à savoir un cas d'infarctus cérébral et 2 cas d'augmentation de la pression artérielle systolique, un cas de rougeur facial, un cas d'éruption allergique diffuse et 3 cas de troubles du cycle menstruel.

Nous signalons, un cas de nécrose conjonctivale (secondaire à la désunion de la cicatrice) mentionné par le département d'ophtalmologie de Lille en France [172], survenu chez une patiente présentant un glaucome néovasculaire dans le cadre d'une rétinopathie diabétique proliférante, ayant subi une chirurgie de cataracte précédée d'une injection intra vitréenne du Bévacizumab 15 jours auparavant. On pense que cette injection est responsable de ce défaut de cicatrisation par diffusion continue à travers la trappe.

Conclusion



L'injection intravitréenne du Bévacizumab apparaît être efficace dans le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante et ses complications.

Grâce à ses effets antiangiogénique et protecteur de la barrière hématorétinienne, le Bévacizumab permet :

- * La régression temporaire de la néovascularisation rétinienne.
- * La disparition de la rubéose irienne.
- * La résorption de l'hémorragie intravitréenne pouvant permettre un traitement conventionnel au laser.
- * La réduction de l'épaisseur maculaire et même une amélioration de l'acuité visuelle en cas d'oedème maculaire.
- * La prévention de la survenue des hémorragies en per et en post opératoire lors d'une vitrectomie chez les diabétiques.

Cependant l'effet du Bévacizumab est transitoire, d'où la nécessité d'un traitement conventionnel associé ou de la répétition des injections.

Notre conviction est que le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante fera appel à plusieurs combinaisons de méthodes thérapeutiques vu l'aspect multifactoriel de cette pathologie, cette combinaison sera basée sur l'équilibre des facteurs généraux, les injections intravitréennes pour leurs effets à court terme, et la panphotocoagulation au laser pour ses effets à long terme.

Finalement, des études prospectives, randomisées avec un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour mieux définir les indications de l'administration du Bévacizumab en intravitréen, apprécier son efficacité à long terme, évaluer l'innocuité du traitement et étudier les éventualités de réinjections sans grands risques pour le patient.

Résumés



RÉSUMÉ :

Thèse n° 211 :L'apport des anti VEGF dans la prise en charge de la rétinopathie diabétique

Auteur : **AHMIMECHE. JINANE**

Mots clés : Anti VEGF. Bevacizumab. Injection intravitréenne. Rétinopathie diabétique..

La rétinopathie diabétique reste de nos jours une cause importante de cécité et de malvoyance, son traitement idéal reste incertain, et essentiellement basé sur 2 volets

Préventif : l'équilibre glycémique et tensionnel, **curatif** : la photocoagulation au laser selon les études de l'EDTRS. Ces dernières années, de nouvelles méthodes de traitement ont été décrites et jouent actuellement un rôle important dans la gestion de la rétinopathie diabétique.

But : discuter l'apport de l'administration du Bevacizumab en intravitréen et ses indications dans la prise en charge de la rétinopathie diabétique à la lumière de notre expérience et des données de la littérature.

Méthodes : 5 patients (8 yeux) atteints de rétinopathie diabétique proliférante et chacun d'eux présente une des complications suivantes : l'œdème maculaire résistant au traitement conventionnel, la rétinopathie diabétique proliférante floride, l'hémorragie intravitréenne importante, la rubéose de l'iris et le glaucome néovasculaire, l'hémorragie persistante plus de 3mois nécessitant la chirurgie endo-oculaire. Les patients ont été suivis pendant 6mois après l'administration de 1, 25mg du Bevacizumab. .

Une comparaison de l'acuité visuelle et de l'angiographie est effectuée avant et après Le traitement.

Résultats : Tous les patients ont présenté une régression de la néovascularisation rétinienne et une amélioration de l'acuité visuelle. Cependant au bout de 3mois, l'évolution a été marquée par la réapparition de la néovascularisation.

Aucune complication systémique ou oculaire significative n'a été observée au cours du suivi des patients.

Conclusion : l'administration du Bevacizumab en intravitréen a prouvé son efficacité à court terme sur la régression de la néovascularisation, la réduction de l'œdème maculaire, la résorption de l'hémorragie intravitréenne, la disparition de la rubeose irienne et la prévention de l'hémorragie postopératoire. Elle semble être un traitement adjuvant de la rétinopathie diabétique.

SUMMARY

Thesis: the interest of Bevacizumab in the treatment of diabetic retinopathy

Author: **AHMIMECHE.JINANE**

Key words: intravitreal injection. Anti VEGF. Bevacizumab. Diabetic retinopathy.

Nowadays diabetic retinopathy remains an important cause of blindness and malvoyance, its ideal treatment remains dubious, and primarily based on 2 shutters: preventive: glycemic and tensionnel balance, curative: photocoagulation with the laser according to the EDTRS studies. These last years, new methods of treatment were described and plays an important part in the management of the diabetic retinopathy. .

Drank: to discuss the contribution of intravitreal Bevacizumab and its indications in the light of the literature.

Methods: .5 patients (8 eyes) with a proliferating diabetic retinopathy. And each one of them complicated respectively: neovascular glcoma and total cataract, macular oedema resistant to the conventional treatment, proliferating diabetic retinopathy Floride, important vitreous haemorrhage, rubeosys of the iris and persistent vitreous haemorrhage during more than 3 months requiring endocular surgery. Were followed up during 6 months after the administration of 1, 25mg of Bevacizumab.

A comparison of vision degree and angiography are carried out before and after the treatment.

Results: All the patients presented a regression of the retinal neovascularization and an improvement of vision. However at the end of 3mois, the evolution was marked by the reappearance of the neovascularization. No significant systemic or ocular complication was observed during the follow-up of the patients.

Conclusion: the administration of Bevacizumab in intravireal proved its short-term effectiveness on the regression of the neovascularization, reduction of the macular oedema, the resorption of the vitreous haemorrhage, the disappearance of the iridal rubeosys and the prevention of the haemorrhage after the surgery. It seems to be an auxiliary treatment of the diabetic retinopathy.

ملخص

أطروحة رقم 211: فائدة الحقن داخل الجسم الزجاجي بالبيفاسيزوماب في معالجة من طرف : جنان أحميمش
الكلمات الأساسية: البيفاسيزوماب، الحقن داخل الجسم الزجاجي - اعتلال الشبكية السكري.

اعتلال الشبكية السكري و مضاعفاته

يعد اعتلال الشبكية السكري من أهم أسباب تردي البصر لدى مرضى السكري و يرتكز علاجها على محورين : الأول هو الوقاية عبر توازن معدل السكري في الدم و الضغط الدموي، والثاني هو العلاج بواسطة التخثير الضوئي بالليزر.

الغاية من الدراسة: مناقشة دور و دواعي استعمال الحقن داخل الجسم الزجاجي لـ 1.25 مغ للبيفاسيزوماب أو المعروف بأفاستان و ذلك استنادا على دراسات مرجعية.
تقنية الدراسة: تتم متابعة خمس حالات تعاني على التوالي من مضاعفات اعتلال الشبكية السكري: الاستسقاء البقعي المقاوم للأدوية المتعارف عليها، نزيف حاد داخل الجسم الزجاجي، تكون الأوعية الدموية على القرنية، ارتفاع الضغط في العين وظهور المياه البيضاء، ثم نقوم بمقارنة النتائج المحصل عليها لحدة البصر و القسطرة قبل وبعد العلاج.

نتائج الدراسة: بعد شهر من الحقنة لاحظنا تراجع عدد الأوعية الدموية و تحسن الرؤية لدى جميع المرضى لكن بعد 3 أشهر من المتابعة تبين ظهور الأوعية الدموية من جديد. وخلال ستة أشهر من المتابعة لم تسجل مضاعفات جانبية جديرة بالذكر.

الخاتمة: أثبت الحقن داخل الجسم الزجاجي للبيفاسيزوماب فعاليته على المدى القصير وذلك بتراجع كل من الأوعية الدموية جديدة التكوين و الاستسقاء البقعي مع اختفاء الأوعية الدموية الموجودة على القرنية و تفادي النزيف بعد الجراحة.

Bibliographie



- [1] **OMS** : Le diabète . Aide mémoire n° 312, septembre 2006. www.who.com.
- [2] **KLEIN R , KLEIN BEK. Moss SE .Davis MD. De Mets DL.** The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy XIV . Ten –year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophtalmol 1994; 112:1117-28.
- [3] **DCCT** : The Diabets Control and complications Trial/ Epidemiology of Diabets interventions and Complications Research Group . Retinopathy and nephropathy in patients with type 1diabets four years after a trial of intensive therapy .N Engl J Med 2000 ; 342; 381-9.
- [4] **UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP.** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabets : UKPDS 38.BMJ 1998; 317:703-13.
- [5] National Eye Institute (NEI), ClinicalTrials.gov. March 20, 2009
- [6] **DAVID J SPALTON , GILLES CHAINE, OLIVIA ABITBOL** Atlas d'ophtalmologie Clinique page 399-406.
- [7] **MORTON E . SMITH, MARLYN C ,KINCAID, CONSTANCE E . WEST.** Anatomie et réfraction les prérequis en ophtalmologie, page 71.
- [8] **CHUPS-JUSSIEU** : Polycopie national du collège des ophtalmologistes universitairesde France . Enseignement d'ophtalmologie , Deuxième cycle 2003-2004.

- [9] **ASHTON N-** Vascular basement membrane changes in diabetic retinopathy, 1974, 58, 344-366.
- [10] **INOSHITA JH.-**Aldose reductase in the diabetic eye .Am.J.Ophtalmol.,1986,102,685-692.
- [11] **VINOES S.A., GADEGBE KU C. CAMPCHARO P.A, GREEN W.R-** Immunohistochemical localization of blood –retinal barrier breakdown in human diabetic. Am.J.Pathol,1998,134,231-235.
- [12] **MANSOUR S.H ,HATCHELL DL, CHANDLER DSALOUPI S P, HATCHELL M.C** –Reduction of basement membrane thickening in diabetic cat retina by sulindak. Invest. Ophthalmol.Vis .Sci., 1990,31,457-463.
- [13] **ADDISSON D.J GARNER A.ASHTON N-**Degeneration of intramural pericytes in diabetic retinopathy ? Br. Med. J., 1970,246-266. ,
- [14] **OLIVIERA F.DE-**Pericytes in diabetic retinopathy.Br. J. Ophthalmol,1966,50,134-143.
- [15] **TILTON R.G,HOFFMAN O.L.,KILO C.etal-**pericyte degeneration and basement membrane.Diabetes,1981,30,326-334.
- [16] **TOUSSAINT D,DHERMY P-** aspect anatomopathologique de la rétinopathie diabétique. BULL. Soc. Belge ophtalmol,1981,1,87-112.
- [17] **WOLTER J.R** –The pericytes of the human retina . Am. J. Ophthalmol .,1963,53,981-988.
- [18] **YANOFF M** –Diabetic retinopathy .New Engl.J.Med .1966,274,1344-1349.

- [19] **FEHER J.** –Ultrastructural pathology of retinal microangiopathy. VIIth Congr.Eur.Soc.Ophthalmol. Yliopistopain, Helsinki,1985,17,18.
- [20] **BAIR N.P Tso.** Pathology studies of the blood reinal barrier in the spontaneously diabetic BB. Rat .Invest. Ophthalmol.Vis.Sci ,1984,25,302-311.
- [21] **CUNHA-VAZ JG, SHAKIB M, ASHTON N.** Studies on the permeabilityof the blood- retinal barrier. 1. On the existence,development, and site of a blood-retinal barrier. *Br J.Ophthalmol* 1966 ; 50 : 441-453
- [22] **DERMETZIEL R, KRAUSE D.** Molecular anatomy of the bloodbrain barrier as defined by immunocytochemistry. *Int Rev Cytol* 1991 ; 127 : 57-109.
- [23] **AIELLO LP, BURSELL SE, CLERMONT A, DUH E, ISHII H, TAKAGI C ETAL.** Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeabilityis mediated by proteine kinaseCin vivo and suppressedby an orally effective b-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997 ; 46 : 1473-1480.
- [24] **ANTONETTI DA, BARBER AJ, HOLLINGER LA, WOLPERT EB, GARDNERTW.**Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1.Apotentialmechanismfor vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999 ;274 : 23463-23467.

- [25] **OZAKI H, HAYASHI H, VINOES SA, MOROMIZATO Y, CAMPOCHIAROPA, OSHIMA K.** Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res* 1997 ; 64 : 505-517
- [26] **VINOES SA, SEN H, CAMPOCHIARO PA.** An adenosine agonist and prostaglandin E1 cause breakdown of the bloodretinal barrier by opening tight junctions between vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992 ; 33 : 1870-1878
- [27] **WATKINS. J.C** –Excitatory amino acids .In : glutamic acid as a tool in neurobiology, E.G McGeer , J.W, Olney, P.L. Mc Greer , Raven Press , New york, 1978, 37-69
- [28] **WATKINS J.C** Evan H-Excitatory amino acid transmitters .*Ann. Pharmacol Toxicol.* 1981, 21, 165-204
- [29] **SIMONSEN SE: ERG** in juvenile diabetics : a prognostic study, in Goldberg M, Fine SL (eds) : Symposium on the treatment of diabetic retinopathy .Arlington, VA, US Department of health , Education and welfare, 1969, pp 681-9
- [30] **DAYLY ML ,WATZKE RC, RIDDLE MC:** Early loss of blue-sensitive color vision in patients with type 1 diabetes .*Diabetes care* 10:777-81, 1987

- [31] **LUCAS D.R NEWHOUSE J.P** –The toxic effects of sodium L glutamate on the innerlayers of the retina .Arch . Ophtalmol . 1957,58,193-201
- [32] **OLNEY J.W** –Glutamate induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus an electron microscopic study?J. Neuropathol Exp.Neurol,1971,30,75-90
- [33] **OLNEY J.W** –Glutamate induced neuronal degeneration in neonatal mice. Electron microscopy of the actuely evolving lesion .JNeuropathol.Exp .Neurol.1961,28,455-474
- [34] **SATTAYASAI J. EHRLICH D**-Morphology of quisqualate induced neurotoxicity in the chicken retina . Invest .ophthalmol Vis.Sci.1987,28,106-117
- [35] **YAZULLA S.AND KLEINSHMEIDT J**-The effects of intraocular injection of KAINIC acid in the synaptic organization of gold fish retina Brain Res ,1980,182,287-301
- [36] **GARDNER TW ,LIETH E, KHIN SA, et al** : Astrocytes increase barrier properties and ZO-1 expression in retinal vascular endothelial cells .Invest ophtalmol Vis Sci 38:2423-1997.
- [37] **ABOTTY NJ. REVEST PA, ROMERO IA** : astrocyte-endothelialinteraction :physiologyAnd pathology appl Neurobiol 18 : 424-33,1992.

- [38] BARBER AJ, ANTONETTI DA, GARDNER TW:** Altered expression of retinal Occluding and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes . The Penn State Retina Research Group. Invest ophtalmol Vis Sci 41:3561-B, 2000
- [39] RUNGEER –BRANDLE E , DOSSO AA , LEUENBERGER PM :** Glial reactivity,an early feature of diabetic retinopathy . Invest ophtalmol Vis Sci 41:1971-80, 2000
- [40] LEITH .BARBER AJ, XU B,et al :** Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy .Pnn state retina research Group.Diabets 47:815-20,1998;
- [41] LIETH E, LAOUE KNF, ANTONETTI DA, RATZ M:** Diabetes reduces glutamate Oxidation and glutamine synthesis in the retina . The Penn State Retina Group. Exp Eye Res 70: 723-30, 2000
- [42] MUZUTANI M, GERHARDINGER C , LORENZI M :** Muller cell changes in human Diabetic retinopathy . diabetes 47: 445-9, 1998
- [43] RUNGEER –BRANDLE E , DOSSO AA , LEUENBERGER PM :** Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy . Invest ophtalmol Vis Sci 41:1971-80, 2000
- [44] ZENG XX , NG YK , LING EA :** Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin – induced diabetic rats . Vis Neurosci 17: 463 – 71, 2000

- [45] **GARDNER ET AL .** Diabetic retinopathy : Morethan Meets the eye Surv Ophthalmol 47 (supp 2) december 2002.
- [46] **AIELLO LP CAHILL MT, WONG JS** :Systemic consideration in the management of Diabetic retinopathy . Am J Ophthalmol 132;760-76, 2201
- [47] **ARAUZ-PACHECO C. PARROT MA, RASKIN P** : the treatment of hypertebstion adult patients with diabetes (technical review) . Diabets care 25:134-47,2001
- [48] **QIAQ Q. KEINANEN-KIUKAANNIEMI S, LAARA E:** The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy . J Clin Epidemiol 50:153-8,1997.
- [49] **COTRAN RS,UMAR V, COLLINS T(eds)** : Robbins .Pathology Basic of Disease.Phialadilphia , Saunders , 1999, ed 6
- [50] **BAROUCH FC, MIYAMOTO K , ALLPORT JR , et al** : Integrin – mediated neutrophil adhesion and retinal leucostasis in diabetes .Invest Ophthalmol Vis Sci 41:1153-8, 2000
- [51] **MIYAMATO K .KHOSHROFS . BURSELL SE,et al** : Prevention of leucostasis and vascular leakage in streptozotocin – induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule -1inhibition . Porc Natal Acad Sci 96:10836-41,1999

- [52] **HATA Y , CLERMONT A, YAMAUCHI T, et al** : Retinal expression . regulation ,and Functional bioactivity of prostacucin-simultain factor ;j Clin Invest 106 :541-50,2000
- [53] **YANOFF M,FINE SL (eds):** ocular pathology . London . Mosby-Wolfe1989, ed4
- [54] **BARBER AJ, LEITH E, KHIN SA, et al** : Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes . Early onset and effect of insulin . J Clin Invest 102:783-91,1998
- [55] **GORDON MB** : hypophysectomy in the treatment of intractable diabetic retinits.Report of a case .J Med Soc NJ 64:52-5, 1967
- [56] **ANTONETTI DA, WOLPERT EB, DEMAYO L , ET AL:** Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occluding . J Neurochem 80:677-77, 2002
- [57] **ADAMIS A, BERNAL MT, D'AMICO D, FOLKMAN J, YEO TK, YEOKT.** Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1994 ; 118 : 445-450
- [58] **MALECAZE F, CLAMENS S, SIMORRE-PINATEL V ET AL.** Detection of VEGF mRNA and VEGF like activity in proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994 ; 112 : 1476-1480
- [59] **AIELLO LP.** Clinical implications of vascular endothelial growth factors in proliferative retinopathies. Curr Opin Ophthalmol 1997 ; 8 : 19-31

- [60] FOLKMAN J, SHING Y. ANGIOGENESIS. J BIOL Chem 1992 ; 267 :10931-4.**
- [61] FOLKMAN J. Clinical applications of research on angiogenesis. NEngl J Med 1995 ; 333 : 1757-63.**
- [62] RISAUW. Mechanisms of angiogenesis. Nature 1997 ; 386 : 671-4.**
- [63] Hirschi KK,D'Amore PA. Pericytes in the microvasculature. Cardiovasc.Res 1996 ; 32 : 687-98.**
- [64] COUFFINHAL T, SILVER M, KEARNEY M, WITZENBICHLER B, ISNER JM. A mouse model of angiogenesis. Am J Pathol 1998 ; 152 : 1667-79.**
- [65] BADER BL, RAYBURN H, CROWLEY D, HYNES RO. Extensive vasculogenesis,angiogenesis, and organogenesis precede lethality in mice lacking all alpha v integrins. Cell 1998 ; 95 : 507-19.**
- [66] COUFFINHAL T, KEARNEY M, WITZENBICHLER B, LOSORDO DW, SYMES J, ISNER JM. Vascular Endothelial Growth Factor/Vascular Permeability Factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries. Am J Pathol 1997 ; 150 : 1673-85.**
- [67] GERBER HP, CONDORELLI F, PARK J, FERRARA N. Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes. Flt-1, but not Flk-1/KDR, is up-regulated by hypoxia. J Biol Chem 1997 ; 272 : 23659-67.**

- [68] MILLAUER B, WIZIGMANN VS, SCHNURCH H, MARTINEZ R, MOLLER NP, RISAU W, ET AL.** High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 1993 ; 72 : 835-46.
- [69] LOSORDO DW, VALE PR, SYMES JF, DUNNINGTON CH, ESAKOF DD, MAYSKY M, ET AL.** Gene therapy for myocardial angiogenesis : initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998 ; 98 : 2800-4.
- [70] VALE PR, LOSORDO DW, MILLIKEN CE, MAYSKY M, ESAKOF DD, Symes JF, et al.** Left ventricular electromechanical mapping to assess efficacy of phVEG (165) gene transfer for therapeutic angiogenesis in chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2000 ; 102 : 965-74.
- [71] ROSENGART TK, LEE LY, PATEL SR, SANBORN TA, PARIKH M, BERGMAN GW, ET AL.** Angiogenesis gene therapy : phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation* 1999 ; 100 : 468-74.
- [72] FERRARA N,WINER J, BURTON T, ROWLAND A, SIEGEL M, PHILLIPS HS, ET AL.** Expression of vascular endothelial growth factor does not promote transformation but confers a growth advantage in vivo to Chinese hamster ovary cells. *J Clin Invest* 1992 ; 91 : 160-70.

- [73] **UDELSON JE, DILSIZIAN V, LAHAM RJ, CHRONOS N, VANSANT J, BLAIS M, ET AL.** Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 improves stress and rest myocardial perfusion abnormalities in patients with severe symptomatic chronic coronary artery disease. *Circulation* 2000 ; 102 : 1605- 10.
- [74] **HENDEL RC, HENRY TD, ROCHA-SINGH K, ISNER JM, KEREIAKES DJ, Giordano FJ, et al.** Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion : evidence for a dose-dependent effect. *Circulation* 2000 ; 101 : 118- 21.
- [75] **BAUMGARTNER I, PIECZEK A, MANOR O, BLAIR R, KEARNEY M, WALSH K, ET AL.** Constitutive expression of phVEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1998 ; 97 : 1114-23.
- [76] **HOLMGREN L, GLASER A, PFEIFER-OHLSSON S, OHLSSON R.** **Angiogenesis during** human extraembryonic development involves the spatiotemporal control of PDGF ligand and receptor gene expression. *Development* 1991 ; 113 : 749-54.
- [77] **PEPPER MS, VASSALLI JD, ORCI L, MONTESANO R.** Biphasic effect of transforming growth factor-beta 1 on in vitro angiogenesis. *Exp Cell Res* 1993 ; 204 : 356-63.
- [78] **ARRAS M, ITO WD, SCHOLZ D, WINKLER B, SCHAPER J, SCHAPER W.** Monocyte activation in angiogenesis and collateral growth in the rabbit hindlimb. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 40-50.

- [79] **COUFFINHAL T, SILVER M, KEARNEY M, SULLIVAN A, WITZENBICHLERB, MAGNER M, ET AL.** Impaired collateral vessel development associated with reduced expression of Vascular Endothelial Growth Factor in ApoE-/- mice. *Circulation* 1999 ; 99 : 3188-98.
- [80] **CARMELET P, LAMPUGNANI MG, MOONS L, BREVIARIO F, COMPERNOLLE V, BONO F, ET AL.** Targeted deficiency or cytosolic truncation of the VE-cadherin gene in mice impairs VEGF-mediated endothelial survival and angiogenesis. *Cell* 1999 ; 98 : 147-57.
- [81] **P MASSIN, M PAQUES, A Gaudric,** retinopathie diabetique, *ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE* 10-366-K-10
- [82] **JOSE S PUBLIDO** ; livre :rétine, choroïde, vitrée, édition 2005
- [83] **JACK J KANSKI** ; livre : les pathologies du fond d'oeil, édition 2006
- [84] **SALOMON YVES COHEN, CABRIEL QUENTEL,** livre : Diagnostic angiographique des maladies rétinienne, édition 2004
- [85] **COCN et Informations angiographie.htm**
- [86] **HUANG D, SWANSON EA, LIN CP et al.** (1991) : Optical coherence tomography. *Science* 254 : 1178-1181
- [87] **BAUMAL CR (1999)** : Clinical applications of optical coherence tomography. *Curr Opin Ophtalmol* 10: 182-188.

- [88] **DREXLER W (2004):** Ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 9: 47-74
- [89] **MASSIN P, GIRACH A, ERGINAY A AND GAUDRIC A:** Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular edema. *Acta Ophtalmol. Scand* 2006; 84:466-474
- [90] **DCCT:** The diabets control and complications Trial/Epidemiology of diabets interventions and complications research group. Retinopathy and bephroathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-9
- [91] **DCCT:** The diabets control and complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent dibets mellitus. *N Engl J Med* 1993; 29 (14): 977-86
- [92] **KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE, et al.** The Winsconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy : XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophtalmology* 1998;105(10): 1801-15
- [93] **UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP.** Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703- 13
- [94] **UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP.** Efficacy of atenolol and captopril il reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKDPS 39. *BMJ* 1998; 317:713-9

- [95] **AIELLO LM.** Perspectives on diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2003; 136(1): 122-35
- [96] **CHEW EY, KLEIN ML, FERRIS FL 3 RD, et al.** Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early treatment diabetic retinopathy study(EDTRS) report 22. Arch Ophthalmol 1996;114(9):1079-84
- [97] **The diabetic retinopathy study group.** Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. Ophthalmology 1978 ; 85 : 82-106
- [98] **EARLY treatment diabetic retinopathy study research group.** Photocoagulation for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1985 ; 103 : 1796-1806
- [99] **Early treatment diabetic retinopathy study research group.** Early photocoagulation for diabetic retinopathy. Ophthalmology 1991 ; 98 : 766-785
- [100] **MASSIN P, GAUDRIC A, COSCAS G.** Spontaneous evolution and photocoagulation of diabetic cystoid macular edema. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1994 ; 232 : 279-289
- [101] **JAMES C FOLK, MD, JOSE S. PULIDO, MD.** American academy of ophthalmology. Laser photocoagulation of the retina and choroids: diabetic macular edema, pages: 25-61
- [102] **JOHN Y. CHOI, MD, SHELDON M. BUZNEY, MD, JOHN J. WEITER, MD, PHD.** Cystoid macular edema: current modes of therapy

- [103] The diabetic retinopathy vitrectomy study research group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial. *Ophthalmology* 1988 ; 95 : 1307-1320
- [104] **The** diabetic retinopathy vitrectomy study research group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial : *Arch Ophthalmol* 1990 ; 108 : 958-964
- [105] **JOHN CONRATH, AMELIE LECLEIRE-COLLET, ALI ERGINAY, PASCALE MASSIN.** Mini revue, la maculopathie diabétique, *STV*, vol 17, n°8, octobre 2005
- [106] The sorbinil retinopathy trial research group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990 ; 108 : 1234-1244
- [107] **RAKESH CHIBBER; SURINA CHIBBER; EVA M Kohner,** 21st Century Treatment of Diabetic Retinopathy, *medscape ophtalmology*
- [108] **The DAMAD** study group. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. *Diabetes* 1989 ; 38 :491-498
- [109] **The TIMAD** study group. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990 ; 108 : 1577-1583

- [110] ABE T, HAYASAKA S, NAGAKI Y, KADOI C, MATSUMOTO M, HAYASAKA Y. Pseudophakic cystoid macular edema treated with highdose intravenous methylprednisolone. J Cataract Refract Surg, 1999;25:1286-8.
- [111] WILLIAMS CM, COLEMAN JW. Induced expression of mRNA for IL-5, IL-6, TNF alpha, MIP-2 and IFN-gamma in immunologically activated rat peritoneal mast cells: inhibition by dexamethasone and cyclosporin A. Immunology, 1995;86:244-9.
- [112] BROOKS HL JR, CABALLERO S JR, NEWELL CK, STEINMETZ RL, WATSON D, SEGAL MS, ET AL; Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. Arch Ophthalmol, 2004;122:1801-7.
- [113] TRANOS PG, WICKREMASINGHE SS, STANGOS NT, TOPOUZIS F, TSINOPOULOS I, PAVESIO CE. Macular edema. Major Review. Surv Ophthalmol, 2004;49:470-90.
- [114] HEIER JS, TOPPING TM, BAUMANN W, DIRKS MS, CHERN S. Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. Ophthalmology, 2000;107:2034-8.
- [115] FREEMAN WR, GREEN RL, SMITH RE. Echographic localization of corticosteroids after periocular injection. Am J Ophthalmol, 1987;103:281-8.

- [116] KAISER PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:660-8.
- [117] BHISITKUL RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*, 2006;90:1542-7.
- [118] Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*, 2005;40:352-68.
- [119] KOURLAS H, SCHILLER DS. Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. *Clin Ther* 2006;28:36-44.
- [120] ZHANG HT, SCOTT PA, MORBIDELLI L, PEAK S, MOORE J, TURLEY H, ET AL. The 121 aminoacid isoform of VEGF is more strongly tumoregenic than other splice variants *in vivo*. *Br J Cancer*, 2002;83:63-8.
- [121] KAISER PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:660-8.
- [122] ADAMIS AP, SHIMA DT, TOLENTINO MJ, GRAGOUDAS ES, FERRARA N, FOLKMAN J, ET AL. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemiaassociated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:66-71.

- [123] GRAGUDAS ES, ADAMIS AP, CUNNINGHAM ET JR, FEINSOD M, GUYER DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2004;351:2805-16.
- [124] FERRARA N, DAMICO L, SHAMS N, LOWMAN H, KIM R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2006;26:859-70.
- [125] ROSENFELD PJ, MOSHFEGHI AA, PULIAFITO CA; Optical coherence tomography finding after intravitreal injection of bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic surg lears imaging*. 2005;36(4):331-5
- [126] MICHELS S, ROSENFELD PJ, PULIAFITO CA, et al. Systemic bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1035-47
- [127] MOSHFEGHI AA, ROSENFELD PJ, PULIAFITO CA et al. Systemic bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113(11):1-12.

- [128] **Early treatment diabetic retinopathy study research group.** Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1 Arch Ophthalmol. 1985;103:1796-806.
- [129] **intravitreal bevacizumab therapy for persistent diffuse diabetic macular edema.** RETINA, the journal of retinal and vitreous diseases, 2006, volume 26, number 9
- [130] **the diabetic retinopathy study research group.** Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: study (DRS) report n 8 ophthalmology. 1981;88:583-600
- [131] **HSU J.** Drug delivery methods for posterior segment disease. Curr opin ophthalmol. 2007;18(3):235-9
- [132] **LEWIS H, ABRAHAMS GW, BLUMENKRANZ MS, CAMPO RV.** Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. Ophthalmology. 1992;99(5):753-9
- [133] **MARTIDIS A, DUKER JS, GREENBERG PB, et al.** Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology. 2002;109(5):920-7
- [134] **JOHN Y. CHOI, MD, SHELDON M BUZNEY, JOHN J. WEITER, PHD.** Cystoid macular edema: current modes of therapy
- [135] **AHMADICH H, RAMEZANI A, SHOEIBI N, et al.** Intravitreal bevacizumab with or without trimcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. Greafes arch clin exp ophthalmol.2008;246(4):483-9

- [136] **FANG X, SAKAGUCHI H, GOMI F, et al.** Efficacy and safety of one intravitreal injection of bevacizumab in diabetic macular edema. *Acta ophthalmol.* 2008;86(7):800-5
- [137] **ORNEK K, ORNEK N,** intravitreal bevacizumab treatment for refractory diabetic macular edema. *J Ocul pharmacol ther.* 2008;24(4):403-7
- [138] **SCARTOZZI R, CHAO JR, WALSH AC, ELIOTT D.** Bilateral improvement of persistent diffuse diabetic macular edema after unilateral intravitreal bevacizumab injection. *Eye.* 2008;[epub ahead of print]
- [139] **HARITOGLOU C, KOOK A, ET AL.** Intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular oedema. *Retina.* 2006;26(9):999-105.
- [140] **AREVALO JF, FROMOW-GUERRA J, QUIROZ-MERCADO H, et al.** Panamerican Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular oedema: results from Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology.* 2007;114(4):743-50.
- [141] **YANYALI A, AYTUG B, HOROZOGLU F, NAHUTCU AF.** Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular oedema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):124-6.

- [142] FAGHIHI H, ROOHIPOOR R, MOHAMMADI SF, HOJAT-JALALI K, MIRSHAHI A, LASHAY A, PIRI N, FAGHIHI SH. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. [Eur J Ophthalmol](#). 2008 Nov-Dec;18(6):941-8.
- [143] AHMADICH H, RAMZANYA, SHEOIBI N, ET AL intravitreal Bevacizumab with or without Triamcinolone for refractory diabetic macular oedema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes arch clin exp ophthalmol*. 2008;246(4):483-9.
- [144] PACCOLA L, COSTA RA, FOLGOSA MS ET AL. Intravitreal timacinolone vesus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008; 92(1):76-80.
- [145] SHIMURA M, NKAZAWA T, YASUDA K ET AL. Comparative therapy evaluation of intravital Bevacizumab and triamcinolone acetamid on persistent diffuse diabetic macular oedema. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(5) :854-61.
- [146] M. KHAIRALLAH , A. A. THABTIA, B. JELLITIA, K. HMIDIA, L. BACHAA, S. ZAOUALIA AND R. MESSAOUDA. ^aMonastir, Tunisie .Effects of intravitreal bevacizumab for patients with diabetic macular edema. *Journal Français d'Ophtalmologie* Volume 31, Supplement 1, April 2008, Page 55
- [147] SIVACK-CALLCOTT JA, O'DAY DM, GASS DM, TSAI JC. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:1767–76.

- [148] **AIELLO LP, AVERY RL, ARRIGG PG, ET AL.** Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331: 1480–7.
- [149] **TRIPATHI RC, LI J, TRIPATHI BJ, ET AL.** **INCREASED** level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:232–7.
- [150] **WAND M, DUEKER DK, AIELLO LM, Grant WM.** Effects of panretinal photocoagulation on rubeosis iridis, angle neovascularization, and neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1978;86:332–9.
- [151] **PAVAN PR, FOLK JC, WEINGEIST TA, ET AL.** Diabetic rubeosis and panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1983;101: 882–4.
- [152] **Ferrara N.** Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002;29(suppl):10–4.
- [153] **TAKU WAKABAYASHI, MD, YUSUKE OSHIMA, MD, HIROKAZU SAKAGUCHI, MD, YASUSHI IKUNO, MD, ATSUYA MIKI, MD, FUMI GOMI, MD, YASUMASA OTORI, MD, MOTOHIRO KAMEI, MD, SHUNJI KUSAKA, MD, YASUO TANO, MD.** Intravitreal Bevacizumab to Treat Iris Neovascularization and Neovascular Glaucoma Secondary to Ischemic Retinal Diseases in 41 Consecutive Cases. *Ophthalmology* Volume 115, Number 9, September 2008

- [154] **AVERY RL, PEARLMAN J,PIERAMISSI DJ, ET AL.** Intravitreal bevacizumab in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113(10): 1695,e1-15.
- [155] **DOUAT J, AURIOL S, MAHIEU-DURRINGER L, ANCELE E, PAGOT-MATHIS V, Mathis A.**Service d'ophtalmologie, CHU Rangueil, Toulouse, France. [Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular glaucoma. Report of 20 cases]. [J Fr Ophtalmol](#). 2009 Nov;32(9):652-63. Epub 2009 Nov 4.
- [156] **AVERY RL.** Regression of retinal and iris néovascularisation after intravitreal Bevacizumab (Avastin®) treatment. *Retina* 2006;26:352—4.
- [157] **MASON JO, ALBERT MA, MAYS A, VAIL R.** Regression of neovasculariris vessels by intravitreal injection of bevacizumab. *Retina* 2006;26:839—41.
- [158] **ILIEV ME, DOMIG D,WOLF-SCHNURRBURSCH U,WOLF S, SARRA GM.** Intravitreal Bevacizumab (Avastin®) in the treatment of neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1054—6.
- [159] **YAZDANI S, HENDI K, PAKRAVAN M.** Intravitreal Bevacizumab (Avastin®) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16:437-9.
- [160] **KELKAR AS, KELKAR SB, KELKAR JA, NAGPAL M, PATIL SP.** The use of intravitreal Bevacizumab in neovascular glaucoma: a case report. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2007;303:43-5.

- [161] **VATAVUK Z, BENCIC G, MANDIC Z.** Intravitreal Bevacizumab for **neovascular** glaucoma following central retinal artery occlusion. *EurJ Ophthalmol* 2007;17:269-71.
- [162] **O. OUHADJ*, I. CHERGUI, L. MENDIL, M.T. Nouri** Service d'ophtalmologie, CHU Béni-Messous, Alger, Algérie. COMMUNICATION DE LA SFO. Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular glaucoma. *Journal français d'ophtalmologie* (2009) **32**, 112-116
- [163] **SPAID RF , FISHER YL.** Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* . 2006;26(3): 275-8.
- [164] **JOST B. JONAS, TEODOSIO LIBONDI, STEFAN VON BALTZ AND URS Vossmerbaeumer** Department of Ophthalmology, Medical Faculty Mannheim, Ruprecht-Karls-University, Heidelberg, Germany. Intravitreal bevacizumab for vitreous haemorrhage. *Acta Ophthalmologica* 2008 .
- [165] **RIZZO S, GENOVESI-EBERT F, DI BARTOLO E ET AL .** Injection of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy . *Graefes Arch clin exp Ophthalmol*. 2008;246(6):837-42.

- [166] MODARRES M, NAZARI H, FALAVARJANI KG, NASERIPOUR M, HASHEMI M, PARVARESH MM. Department of Ophthalmology, Iran University of Medical Sciences, Tehran - Iran. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Sep-Oct;19(5):848-52.
- [167] ARVELO JF, MAYA M FLYNN H JR ET AL, Tractional retinal detachment followin intrvitreal Bevacizumab in patient with sevre proliferativ diabetic retinopathy . *Br JOphthalmol* . 2008;92(2) :213-6;
- [168] EREN E, KUCUKERDONMEZ C, YILMAZ G, AKOVA YA; Regression of neovascular posterior capsule vessels by intravitreal Bevacizumab . *J Ctaract refract suurg*.2007;33(6):1113-5.
- [169] CHO WB, OH SB, MOON JW, KIM HC.Department of Ophthalmology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. [Retina](#). 2009 Apr;29(4):516-22.
- [170] FUNG AE, ROSENFELD PJ, REICHEL E. The international intravitreal bavacizumab safty survey : using the intenten to assess drg safty worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11): 1344-9.

- [171] **CHIHARU SHIMA, HIROKAZU SAKAGUCHI, FUMI GOMI, MOTOHIRO KAMEI, YASUSHI IKUNO, YUSUKE OSHIMA, MIKI SAWA, MOTOKAZUTSUJIKAWA, SHUNJI KUSAKA AND YASUO TANO** .Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School, Suita, Japan. Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. Acta Ophthalmologica 2008
- [172] **VIEVILLE, A, C. MARKSA, F. GEVARTA AND J.F. ROULAND^A** ^aLille. Conjunctival necrosis after intravitreal injection of bevacizumab: a case report . Journal Français d'Ophtalmologie. Volume 31, Supplement 1, April 2008, Page 183

Référence des figures



- 1= <http://olsco.free.fr/retine.jpg>
- 2= EMC **Anatomie de la rétine** 21-003-C-40 P10
- 3= EMC **Anatomie de la rétine** 21-003-C-40 P12.
- 4= EMC **Anatomie de la rétine** 21-003-C-40 P6
- 5= EMC 21-003-C-40 anatomie de la rétine p 8
- 6= EMC **Anatomie de la rétine** 21-003-C-40 P6
- 7=<http://lecerveau.mcgill.ca>
- 8 = Graphique original réalisé par Eric Walravens, d'après des données de DARTNALL, 1978). <http://images.google.co.ma/imgres>. <http://www.afblum.be/bioafb/oeil/oeil>
- 9= www.researchvegf.com/.../VEGF-Strategies.jpg
- 10=ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE **10-366-K-10. ophtalmologie rétinopathie diabetique page 5**
- 11= ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE **10-366-K-10 ophtalmologie rétinopathie diabetique page 8**
- 12, 13,14 = ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE **10-366-K-10 ophtalmologie rétinopathie diabetique page 6**
- 15= ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE **10-366-K-10 ophtalmologie rétinopathie diabetique page 10**
- 16= ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE **injection intavitréenne.**
- 17- 41 = **IMAGES BIBLIOGRAPHIQUES DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE A DE L'HOPITAL DES SPECIALITES DU CHU AVICENNE DE RABAT.**
- 42= **Review of ophthalmology** FDA Approves Eyetech/Pfizer's Macugen
- 43= Jonathan B; Gunther MD et al bevacizumab for the treatment of ocular disease . Suvey of ophthalmology volume 54n° 3 june 2009.
- 44= Haritoglou C,Kook A,et al. Intravitreal bevacizumab(avastin) therapy for persitstent diffuse diabetic macular oedema.Retina.2006;266(9):999-105.

Serment

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

211 أطروحة رقم: سنة : 2009

فائدة الحقن داخل الجسم الزجاجي بالبيفاسيزوماب
في معالجة اعتلال الشبكية السكري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : جنان أحميمش

المزادة في 04 مارس 1984 بتازة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: البيفاسيزوماب – الحقن داخل الجسم الزجاجي – إعتلال الشبكية السكري.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيدة: رجاء الداودي

رئيس

أستاذة في طب العيون
السيد: عبد الواحد قرمان

مشرف

أستاذ في طب العيون
السيد: محمد بن حربيط
أستاذ في طب العيون
السيد: عبد الواحد كريم

أستاذ في طب العيون

أعضاء

}